



IFW

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Re Application of  
DEAV2003/0072 US NP

Examiner:

Group Art Unit.: 1615

Application No.: 10/779,439

Filed: February 13, 2004

Title: Nitrogen-Substituted  
Hexahydropyrazino[1,2-a]Pyrimidine-  
4,7-Dione Derivatives, Processes For  
Their Preparation and The Use As  
Medicaments

**CERTIFICATE OF MAILING (37 CFR 1.8a)**

I hereby certify that this paper (along with any referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the: Commissioner for Patents, P. O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

Date of Deposit 6-15-2005

Generia Walker

(Type or print name of person mailing paper)

Generia Walker  
(Signature of person mailing paper)

Commissioner for Patents  
P. O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

**SUBMISSION AND REQUEST FOR ENTRY  
OF PRIORITY PAPERS 37 C.F.R. § 1.55(a)**

Applicants submit herewith certified copies of 103 05 885.0 and 103 49 671.8 application(s), Germany applications, filed on February 13, 2003 and October 24, 2003, for which priority is claimed in the above-identified application.

This submission and request for entry is being made to satisfy the requirements under 35 U.S.C. § 119. Please note that no fees are associated with the entry of the priority documents since they are being timely submitted prior to the date the issue fee is due.

Respectfully submitted,

Barbara E. Kurys

Barbara E. Kurys, Reg. No. 34,650  
Attorney/Agent for Applicant

Aventis Pharmaceuticals Inc.  
Patent Department  
Route #202-206 / P.O. Box 6800  
Bridgewater, New Jersey 08807-0800  
Telephone (908) 231-2965  
Telefax (908) 231-2626

Aventis Docket No. DEAV2003/0072 US NP

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 05 885.0

**Anmeldetag:** 13. Februar 2003

**Anmelder/Inhaber:** Aventis Pharma Deutschland GmbH,  
Frankfurt am Main/DE

**Bezeichnung:** Substituierte Hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-  
dionderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre  
Verwendung als Arzneimittel

**IPC:** C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 5. Dezember 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag

Ebert

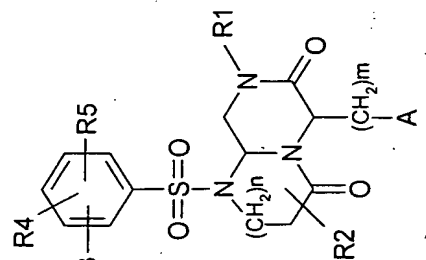
Beschreibung

5 Substituierte Hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dionderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft substituierte Hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dionderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine Gewichtsreduktion bei Säugtieren bewirken und die zur Prävention und Behandlung von Adipositas geeignet sind.

15 Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

A 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirobicyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,

S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N(R15)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl tragen kann;

R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Heterocyclyus;

n 0, 1;

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

10 R1 (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-R8, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-R9, (SO<sub>2</sub>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-R8, (SO<sub>2</sub>)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-R9, (C=O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-R8, (C=O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-R9, (C=O)-NH-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-R8, (C=O)-NH-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-R9, COO-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-R8, COO-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-R9, Alkylen-R9, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-Heterocyclyus;

15 R8, R9 unabhängig voneinander H, Aryl, Heterocyclyus, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, wobei die Ringe oder Ringssysteme bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

20 R2 H, F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-Aryl, O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-N(R13)(R14), NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-R12, NR11-SO<sub>2</sub>-R12, N(CO)R11, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, Heterocyclyus, NHCONR11, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)N<sup>+</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>3</sub>;

30

R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylen-Aryl, O-(C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, wie zum Beispiel CON(R1)(R12), so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, enantiomerenangereicherten Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

Die Alkyl-, Alkenyl- und Alkylreste in den Substituenten R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15 können sowohl geradkettig, verzweigt oder optional halogeniert sein.

Unter dem Begriff "Aryl" wird eine Phenyl oder Naphthylgruppe verstanden.

Unter Heterocycylus bzw. Heterocyclischer Rest werden Ringsysteme verstanden, die außer Kohlenstoff noch Heteroatome, wie zum Beispiel Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten. Ferner gehören auch Ringsysteme zu dieser Definition, worin der Heterocycylus bzw. der Heterocyclische Rest mit Benzolkernen kondensiert ist.

Geeignete "Heterocyclische Ringe" bzw. "Heterocyclische Reste" sind Acridinyl, Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl,

Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnoliny, Decahydrochinoliny, 2H,6H-1,5,2-Dithiaziny, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran, Furyl, Furazanyl, Imidazolidiny, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indoliny, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindoliny, Isoindolyl, Isochinoliny (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholiny, Naphthyridiny, Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Oxazolidiny, Pyrimidiny, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny, Phenothiaziny, Phenoxathiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny, Piperidiny, Pteridiny, Puryny, Pyraziny, Pyraziny, Pyrazolidiny, Pyrazoliny, Pyrazolyl, Pyridaziny, Pyridoxazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazole, Pyridiny, Pyridyl, Pyrimidiny, Pyrrolidiny, Pyrroliny, 2H-Pyrroly, Pyrroly, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, 2H-Pyrroly, Pyrroly, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Xanthenyl.

Pyridyl steht sowohl für 2-, 3- als auch 4-Pyridyl. Thienyl steht sowohl für 2- als auch 3-Thienyl. Furyl steht sowohl für 2- als auch 3-Furyl.

Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z.B. 1-Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl.

Umfasst sind weiterhin ein oder mehrfach benzoannelierte Derivate dieser Heterozyklen.

Die Heterocyclischen Ringe bzw. Heterocyclische Reste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-

Phenyl, wobei  $n = 0 - 6$  sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $\text{NH}_2$  substituiert sein kann;  $\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2)$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl})_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_7)\text{-AcyI}$ , Phenyl,  $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-Phenyl}$ , wobei  $n = 0 - 6$  sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl})_2$ ,  $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $\text{CONH}_2$ .

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit

gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure,

Bromwasserstoff, Phosphor, Metaphosphor, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isthion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdaikalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10

ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600

mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht der dem Salz zugrunde liegenden freien Verbindung.

Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor.

Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale,

rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane,

intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich

15 die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch drapierte Formulierungen und drapierte

Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen

20 umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat,

Hydroxypropylmethacrylate, Cellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten

25 Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder

Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten;

als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-

wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese

Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten

30 pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der

Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen

bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die

Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit

5 einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdüner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der

10 pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem

15 Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung

20 umfassen vorzugsweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel (I), die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die

Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann.

Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit

25 Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch

gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im

allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vor-

30 zugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische

10 Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wäßrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration

15 beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den

20 Fettstoffwechsel aus, insbesondere sind sie zur Gewichtsreduktion und nach erfolgter Gewichtsreduktion zum Erhalt eines reduzierten Gewichtes bei Säugtieren und als Anorektika geeignet. Die Verbindungen zeichnen sich durch ihre geringe Toxizität und ihre geringen Nebenwirkungen aus.

Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren gewichtsreduzierenden

25 oder anorektischen Wirkstoffen eingesetzt werden. Solche weiteren anorektischen

Wirkstoffe werden z.B. in der Roten Liste, Kapitel 01 unter

Abmagerungsmittel/Appetitizigler genannt und können auch solche Wirkstoffe beinhalten, die den Energieumsatz des Organismus erhöhen und damit zu einer Gewichtsreduktion

führen oder auch solche, welche den allgemeinen Metabolismus des Organismus so

30 beeinflussen, dass eine erhöhte Kalorienzufuhr nicht zu einer Vergrößerung der Fettdépos und eine normale Kalorienzufuhr zu einer Verringerung der Fettdépos des Organismus führt. Die Verbindungen eignen sich zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung

von Übergewicht oder Adipositas. Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Typ II Diabetes, der Arteriosklerose sowie zur Normalisierung des Lipidstoffwechsels und zur Behandlung des Bluthochdrucks. Die Verbindungen wirken als Melanocortin-Rezeptor Agonisten und eignen sich auch zur

5 Behandlung von Störungen des Empfindens und anderer psychiatrischen Indikationen, wie zum Beispiel Depressionen, Angstzuständen, Angstneurosen, Schizophrenie sowie zur Behandlung von Störungen assoziiert mit dem zirkadianen Rhythmus und zur Behandlung von Drogenmissbrauch.

Weiterhin eignen sie sich zur Behandlung von Krebs, Arthritis, Schlafstörungen, Schlaf Apnoe, weiblicher und männlicher Sexualstörungen, Entzündungen, Akne, Pigmentierung der Haut, des metabolischen Syndroms, Störungen des Steroidstoffwechsels, Hautkrankheiten, Psoriasis, Mykosen, neurodegenerativer Krankheiten und Alzheimer-Krankheit.

15 Bei einem weiteren Aspekt der Erfindung können die Verbindungen der Formel I in

Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antiadiposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen, Lipidsenkern und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes

20 assoziiert sind.

Geeignete Antidiabetika umfassen Insuline, Amylin, GLP-1- und GLP-2-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise

25 Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Aktivatoren der Insulin Rezeptor Kinase, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, z.B. Inhibitoren der Glycogenphosphorylase,

30

Modulatoren der Glukoseaufnahme und Glukoseausscheidung, den Fettsstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, z.B. HMGCoA-Reduktase-Inhibitoren, Inhibitoren des Cholesterolltransports/der Cholesterolaufnahme, Inhibitoren der Gallensäurerückresorption oder Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transfer Proteins (MTP), Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR- und RXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit Insulin verabreicht.

10 Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid, Gliquidon, Glisoxepid, Glibornurid oder Glizlazid verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Biguanid wie z.B. Metformin verabreicht.

15 Bei wieder einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Meglitinid wie z.B. Repaglinid verabreicht.

Bei noch einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Thiazolidindion wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[(4-{(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitor wie z.B. Miglitol oder Acarbose verabreicht.

25 Bei einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal

der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid, Glizlazid oder Repaglinid.

Bei noch einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem antihyperlipidämischen Wirkstoff oder einem antilipidämischen Wirkstoff wie z.B. Cholestyramin, Colestipol, Clofibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Probucol, Ezetimibe oder Dextrothyroxin verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in

10 Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren Antiadiposita oder appetitregulierenden Wirkstoffen verabreicht werden.

15 Solche Wirkstoffe können ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus CART-Agonisten, NPY-Antagonisten, MCH-Antagonisten, Orexin-Antagonisten, H3-Antagonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, 5HT-Modulatoren, MAO-Hemmer, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, Modulatoren der Entkopplungsproteine 2 oder 3, Leptin-Agonisten, Dopamin-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin),

25 Lipase/Amylase-Inhibitoren, Antagonisten des Cannabinoid Rezeptors 1, Modulatoren des die Acylierung stimulierende Protein (ASP), PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren, hCNTF-Mimetika oder TR- $\beta$ -Agonisten.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist das Antiadiposum Leptin oder modifiziertes Leptin.



Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposium Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposium Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

5 Bei noch einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposium Sibutramin oder die mono- und bisdemethylierten Wirkmetabolite von Sibutramin.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist das Antiadiposium Orlistat.

Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposium Mazindol, Diethylpropion oder Phentermin.

10 Weiterhin können die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren antihypertensiven Wirkstoffen verabreicht werden. Beispiele für antihypertensive Wirkstoffe sind Betablocker wie Alprenolol, Atenol, Timolol, Pindolol, Propanolol und Metoprolol, ACE (Angiotensin Converting Enzym)-Hemmer wie z.B. Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Quinapril und Rampril, Calciumkanal-Blocker wie Nifedipin, Felodipin, Nicardipin, Isradipin, Nimodipin, Diltiazem und Verapamil, sowie Alphablocker wie Doxazosin, Urapidil, Prazosin und Terazosin. Weiterhin kann verwiesen werden auf Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19. Auflage, Gennaro, Hrsg., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Biologisches Prüfmodell:

Die Prüfung der anorektischen Wirkung erfolgte an weiblichen NMRI Mäusen. Nach 24stündigem Futterentzug wurde über eine Schlundsonde das Testpräparat verabreicht. In Einzelhaltung und bei freiem Zugang zu Trinkwasser wurde den Tieren 30 Minuten nach Präparatgabe Kondensmilch angeboten. Der Kondensmilchverbrauch wurde halbstündlich 7 Stunden lang bestimmt und das Allgemeinbefinden der Tiere beobachtet. Der gemessene Milchverbrauch wurde mit den Vehikel-behandelten Kontrolltieren verglichen.

Tabelle 1: Anorektische Wirkung, gemessen als Reduktion des kumulierten Milchkonsums behandelter im Vergleich zu Kontrolltieren.

Beispiel	Orale Dosis [mg/kg]	Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der behandelten Tiere N / [mL]	Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der Kontrolltiere N / [mL]	Reduktion des kumulierten Milchkonsums in % der Kontrolle
2	50	10 / 4,90	10 / 5,48	11
11	50	5 / 2,4	5 / 3,40	31
15	50	5 / 2,06	5 / 3,86	47

10 Aus der Tabelle ist anzulesen, dass die Verbindungen der Formel I eine gute anorektische Wirkung zeigen und damit sehr gut als Antiadiposium geeignet sind.

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele und Herstellungsmethoden dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

Allgemeine Verfahren

Die bei der Synthese verwendeten Ausgangsmaterialien wurden von Chemikalienlieferanten wie Aldrich, Acros, Sigma, Fluka, Nova Biochem, Advanced Chemtech, Bachem, Lancaster und anderen Firmen bezogen.

5 Bei der Synthese wurden die funktionellen Gruppen der verwendeten Aminosäurederivate zur Vermeidung von Nebenreaktionen bei den Kopplungsschritten durch Schutzgruppen geschützt. Beispiele für geeignete Schutzgruppen und ihre Verwendung sind in The Peptides, supra, 1981 und in Bd. 9, Udenfriend und Meienhofer (Hrsg.) 1987 beschrieben (wird hier durch Bezugnahme aufgenommen).

10

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kamen allgemeine Methoden der Festphasensynthese zur Anwendung. Solche Methoden werden zum Beispiel von Steward und Young in Solid Phase Peptide Synthesis (Freeman & Co., San Francisco 1969) beschrieben (wird hier durch Bezugnahme aufgenommen).

15

Wenn nicht anders angegeben, wurden die Verbindungen mit TentaGel HL12019 Resin (Rapp Polymere, Tübingen) synthetisiert. Dieses handelsübliche Polymer enthält einen Bromacetal-Linker. Diese Art der Kopplung kann durch das von Vojkovsky, T. et al., J. Org. Chem. 1998, 63, 3162-3163, und Patek, M., Vortrag bei Combinatorial Chemistry 2000, London, 11. - 14. 7. 2000 (wird hier durch Bezugnahme aufgenommen) beschriebene Verfahren in alle Arten von Hydroxy-TentaGel eingebaut werden.

Im ersten Syntheseschritt (allgemeines Syntheseschema, siehe Schema 1) wurde Amin in DMSO zum Austausch von Brom in der Bromacetalbindung bei einer hohen Temperatur 25 verwendet. An das dabei entstehende sekundäre Amin auf dem Polymer wurde Fmoc-geschützte Aminosäure gekoppelt. Die Kopplung erfolgte mittels DIC/HOAt oder HATU/DIEA, gewöhnlich in DMF. Die Kopplung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur (RT) oder 4 - 5 Stunden lang bei 55°C durchgeführt. Die Aufhebung des Schutzes der Fmoc-Gruppe erfolgte mit 50 % Piperidin in DMF (5 + 15 Minuten). Zur Bestimmung der Substitution kann die Menge freigesetztes Fmoc aus der Absorbanz der 30 Lösung bei 302 nm nach Aufhebung des Schutzes, dem Volumen der Waschflüssigkeit und dem Gewicht des bei der Synthese eingesetzten Polymers entsprechend der

Beschreibung in Krchnak, V. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 53 (1988) 2542 (wird hier durch Bezugnahme aufgenommen) ermittelt werden.

Die freie Aminogruppe der an die Festphase gebundenen Struktur wurde dann mit Fmoc-beta-alanin (oder Fmoc-alpha-aminosäure oder substituierter Beta-Aminosäure) gekoppelt. 5 Die Kopplung erfolgte mit N,N'-Diisopropylcarbodiimid (DIC) in Anwesenheit von HOBT, gewöhnlich in DMF. Die Vollständigkeit der Kopplung wurde durch den Ninhydrintest überprüft.

10 Die Aufhebung des Schutzes der Fmoc-Gruppe wurde 5 + 15 Minuten lang mit 50 % Piperidin in DMF durchgeführt. Die Menge freigesetztes Fmoc wurde aus der Absorbanz

der Lösung bei 302 nm nach Aufhebung des Schutzes, dem Volumen der Waschflüssigkeit und dem Gewicht des bei der Synthese eingesetzten Polymers ermittelt.

Die freie Aminogruppe der an die Festphase gebundenen Struktur wurde dann mit bis zu 2 15 Äquivalenten eines geeigneten Sulfonylechlorid/DIEA in DCM oder Acetonitril sulfonyliert.

Die Vollständigkeit der Sulfonylierung wurde durch den Ninhydrintest überprüft.

Nach Abschluß des Zusammenbaus des Vorläufers der linearen Verbindung auf dem

20 Polymer wurde die Feststoffphase nacheinander mit DMF und DCM oder THF gewaschen und im Vakuum getrocknet.

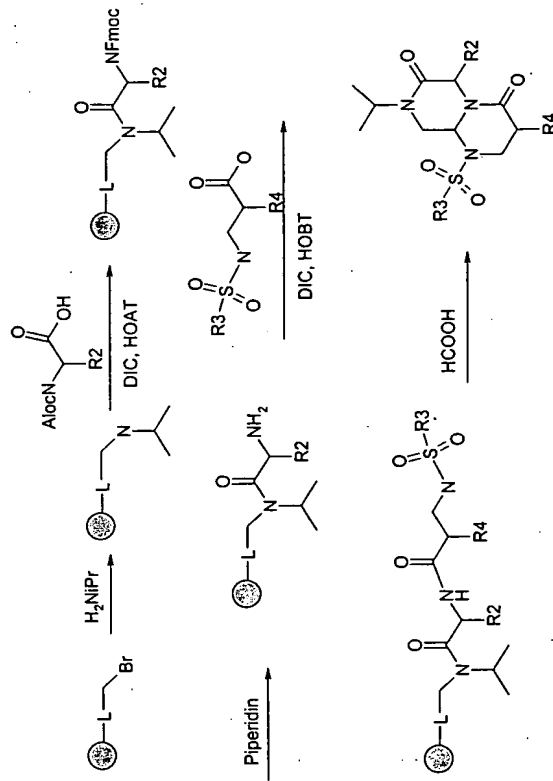
Die zyklative Abspaltung der angestrebten Verbindung erfolgte mit Ameisensäure 18 - 24 Stunden lang bei Raumtemperatur, 6 Stunden lang bei 50°C oder durch Kombination der beiden Bedingungen. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM oder Ameisensäure gewaschen. Die Waschflüssigkeit wurde in die Ameisensäure-Lösung eingebracht. Die 25 Lösung wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus Wasser und Acetonitril gelöst und gefriergetrocknet.

30 Die getrocknete Verbindung wurde durch HPLC mit einem geeigneten Gradienten von 0,1 % TFA in Wasser und Acetonitril (ACN) gereinigt. Nach dem Auffangen des Peaks, der das angestrebte synthetische Produkt enthält, wurde die Lösung der Verbindung

gefriergetrocknet. Zur Bestätigung, daß die richtige Verbindung synthetisiert worden war, wurde die Verbindung einer qualitativen Bestimmung mit Elektrospray-Massenspektrum (LC/MS) und/oder einer NMR-Analyse unterzogen.

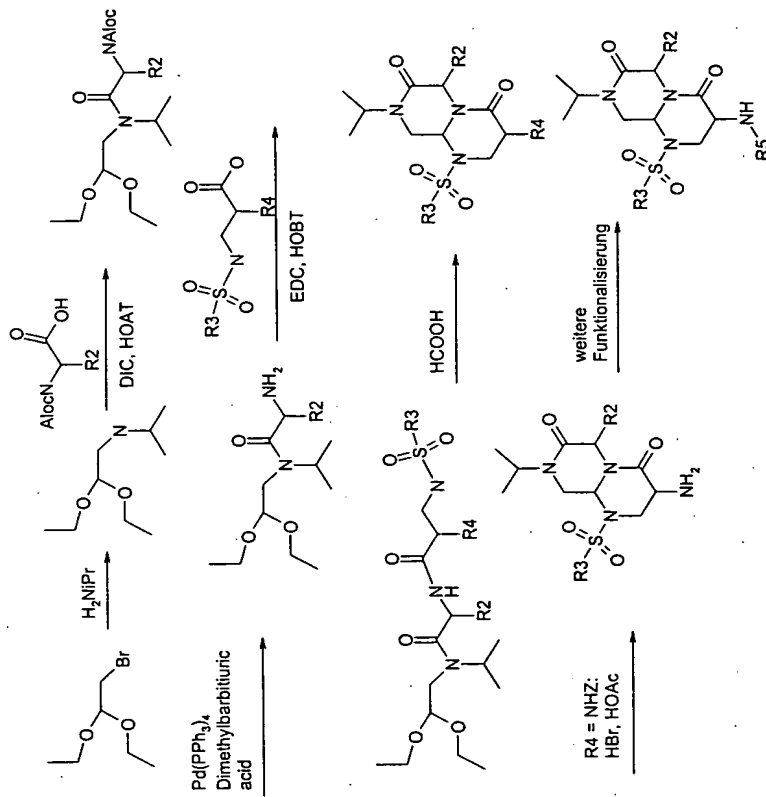
- 5 Zur Analyse mittels HPLC wurde eine Probe der Verbindung mit dem HPLC-System der Firma Beckman (bestehend aus dem Lösungsmittelzufuhrsystem 126, dem programmierbaren Detektormodul 166 und dem Autosampler 507e und gesteuert mit Datenstation mit Gold Nouveau-Software) mit einer YMC ODS-AM 4,6 x 250 mm-Säule (S-5) (5 µm), YMC, Inc. Wilmington, NC, USA) bei 230 nm analysiert. Bei dieser Einstellung wurde eine Durchlaufgeschwindigkeit von 1 ml/min und ein Gradient aus Wasser/0,1 % TFA-Puffer und ACN (HPL-Qualität) als Elutionsmittel verwendet.

Schema 1:



Die Verbindungen können in Analogie zur beschriebenen Synthese am Harz auch in Lösung durchgeführt werden. (Schema 2). Anstatt des funktionalisierten Harzes wird in der ersten Stufe 2-Bromo-1,1-diethoxy-ethan mit einem primären Amin zur Reaktion gebracht.

Schema 2:



Das erhaltene Produkt wird mit der Aminosäure analog zur Festphasensynthese umgesetzt.

- 5 Als Aminoschutzgruppe der Aminosäure kann anstatt der FMOC die Allyloxycarbonylschutzgruppe (Aloc) verwendet werden, die nach literaturbekannten Methoden eingeführt (Aloc-Cl, Triethylamin) und abgespalten (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Dimethylbarbitursäure) wird.

- 10 Die Aminocarbonsäure mit dem Rest R4 wird in Anwesenheit von Triethylamin mit dem Sulfonsäurechlorid zur Reaktion gebracht. Die freie Carbonsäure wird nach der Carboimidmethode (EDC, HOBT) mit dem freien Amin, das durch Abspaltung der Alocgruppe erhalten wurde, gekoppelt.

Die saure Zyklisierung des so erhaltenen linearen Vorläufers und anschließende weitere Funktionalisierung verläuft analog, wie oben beschrieben.

- 5 Zur Reinigung des Produkts wurde eine Probe der gefriergetrockneten Rohsubstanz in einem Gemisch aus 0,1%iger wäßriger TFA mit 10 - 50 % Acetonitril oder in Essigsäure gelöst. Die Lösung der Verbindung wurde gewöhnlich durch eine Spritze filtriert, die mit einem 0,45-µm-Filter ACRODISC 13 CR PTFE (Gelman Sciences; Ann Arbor, MI, USA) verbunden war. Ein entsprechendes Volumen der filtrierten Lösung der Verbindung wurde in eine halbpräparative C 18-Säule (YMC ODS-AM, S-5 (5 µm), 20 x 150 mm, YMC, Inc., Wilmington, NC, USA) eingespritzt. Die Durchlaufgeschwindigkeit eines Gradienten aus Wasser/0,1 % TFA-Puffer und ACN (HPL-Qualität) als Elutionsmittel wurde mittels des SYSTEM GOLD HPLC der Firma Beckman (System Gold, programmierbares Lösungsmittelmodul 126 und programmierbares Detektormodul 166, gesteuert mit SYSTEM GOLD-Software) aufrechterhalten. Die Elution der Verbindung wurde mittels UV-Detektion bei 230 oder 280 nm überwacht. Nach Identifizierung des Peaks der zu synthetisierenden Verbindung mit LC/MS wurde die Verbindung aufgefangen, gefriergetrocknet und einer biologischen Prüfung unterzogen.
- 15 Nach der Reinigung wurden Verbindungen mit basischen Gruppen als Trifluoracetate gewonnen. Hydrochloride dieser Verbindungen lassen sich durch Behandlung des Tri-fluoracetats der Verbindung mit einem Überschuß an HCl/Dioxan leicht darstellen. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel wurde das Hydrochlorid der Verbindung mit Diethylether ausgefällt und durch Filtrieren isoliert.

LC/MS erfolgte mit PE Sciex API 150EX und Sciex MassChrom-Software, ausgestattet mit einem Liquid Handler Gilson 215, zwei Flüssigkeitsmodulen Shimadzu LC-10AD, einem Detektor Shimadzu SPD-10A, einer Säule Keystone Betasil C-18 (2 x 30 mm, 3 µm, Durchlaufgeschwindigkeit des Acetonitril-/Wasser-/0,1 % TFA-Gradienten

- 5 0,7 ml/min) im ES+-Modus.

Bei der NMR-Analyse wurden die Proben in DMSO-d<sub>6</sub> (Aldrich) mit einem Avance DPX 300 der Firma Bruker gemessen.

#### 10 Abkürzungen

Wenn nicht anders angegeben, haben die Abkürzungen in den nachstehenden Beispielen folgende Bedeutung:

ACN = Acetonitril

- 15 Aloc = Allyloxycarbonyl

DIC = Diisopropylcarbodiimid

EDC =

FMOC = 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl

DCE = 1,2-Dichlorethan

- 20 DIEA = Diisopropylethylamin

NaBH<sub>3</sub>CN = Natriumcyanoborhydrid

DMAP = N,N'-Dimethylaminopyridin

DMF = N,N-Dimethylformamid

THF = Tetrahydrofuran

- 25 DIC = Diisopropylcarbodiimid

DMSO = Dimethylsulfoxid

DCM = Dichlormethan (auch als Methylenchlorid bezeichnet)

HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol

HOAt = 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol

- 30 HATU = Dimethylamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)-methylendimethylammoniumhexafluorophosphat

HOAc = Essigsäure

Et<sub>3</sub>N = Triethylamin

HCl = Salzsäure

HBr = Bromwasserstoffsäure

HPLC = Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie

5

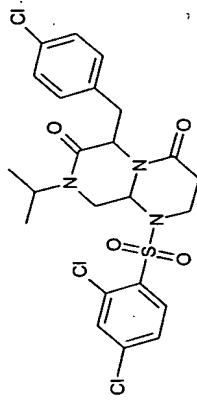
Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

### Beispiel 1

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,4-dichloro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5

Struktur:



0,5 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mMol/g, Rapp Polymere, Tübingen) wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Isopropylamin-Lösung (Reagenz 1) in

DMSO wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.

Fmoc-(S)-4-chlorphenylalanin (Reagenz 2) (3 Äquivalente) wurde mit HOAt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

Fmoc-beta-alanin (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: 0,2 M) über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit DCM gewaschen und mit einer Lösung von 1,5 Äquivalenten 2,4-Dichlorbenzolsulfonylchlorid (Reagenz 3) und 3 Äquivalenten DIEA in Acetonitril (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei Raumtemperatur 5 Stunden lang umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

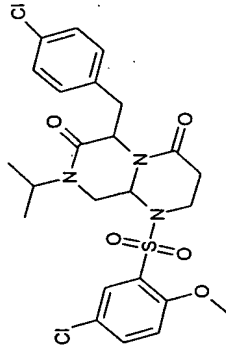
Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 10 ml Ameisensäure versetzt und bei Raumtemperatur 16 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und

- mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 543,06 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 544,3.

### Beispiel 2

- 6-(4-Chloro-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



- 15 0,3 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mMol/g, Rapp Polymere, Tübingen) wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Isopropylamin-Lösung (Reagenz 1) in DMSO wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.
- 20 Fmoc-(S)-4-chlorphenylalanin (Reagenz 2) (3 Äquivalente) wurde mit HATU (3 Äquivalente) und DIEA (9 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden lang bei 55°C belassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).
- 25 Fmoc-beta-alanin (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: ca. 0,2 M) über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

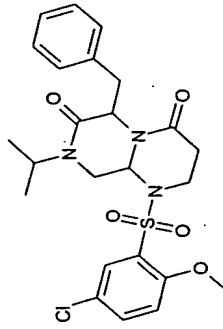
Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit DCM gewaschen und mit einer Lösung von 1,5 Äquivalenten 2-Methoxy-4-chlorbenzolsulfonylchlorid (Reagenz 3) und 3 Äquivalenten DIEA in Acetonitril (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei Raumtemperatur 5 Stunden lang umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und

- 5 5mal mit THF gewaschen und im Vakuum getrocknet.
- Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 10 ml Ameisensäure versetzt und bei Raumtemperatur 16 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 539,10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 540,3.

### 15 Beispiel 3

- 6-Benzyl-1-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



20

- 0,3 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mMol/g, Rapp Polymere, Tübingen) wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Isopropylamin-Lösung in DMSO wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.
- 25 Fmoc-(S)-4-phenylalanin (3 Äquivalente) wurde mit HATU (3 Äquivalente) und DIEA (9 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die

Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden lang bei 55°C belassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

Fmoc-beta-alanin (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC

(3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: ca. 0,2 M) über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit DCM gewaschen und mit einer Lösung von 1,5 Äquivalenten 2-Methoxy-4-chlorbenzolsulfonylchlorid und 3 Äquivalenten DIEA

in Acetonitril (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei Raumtemperatur 5

Stunden lang umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit THF gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 10 ml Ameisensäure versetzt und bei Raumtemperatur 16 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und

mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und

gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC

abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und

Verfahren zur Anwendung. MG = 505,14 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H^+$ ):

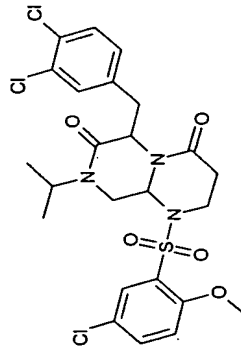
20 506,3.

#### Beispiel 4

1-(5-Chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-6-(3,4-dichloro-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

25

Struktur:



0,3 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mmol/g, Rapp Polymere, Tübingen) wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Isopropylamin-Lösung in DMSO wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem

5 geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.

Fmoc-(S)-3,4-dichlorphenylalanin (3 Äquivalente) wurde mit HATU (3 Äquivalente) und DIEA (9 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden lang bei 55°C belassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

10 Fmoc-beta-alanin (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: ca. 0,2 M) über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

15 Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit DCM gewaschen und mit einer Lösung von 1,5 Äquivalenten 2-Methoxy-4-chlorbenzolsulfonylchlorid, 3 Äquivalenten DIEA in Acetonitril (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei Raumtemperatur 5 Stunden lang umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit THF gewaschen und im Vakuum getrocknet.

20 Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 10 ml Ameisensäure versetzt und bei Raumtemperatur 16 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Die

Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und

gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC

25 abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und

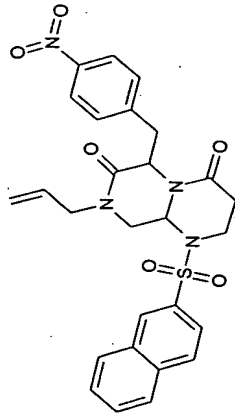
Verfahren zur Anwendung. MG = 573,07 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H^+$ ):

574,3.

**Beispiel 5**

8-Allyl-1-(naphthalene-2-sulfonyl)-6-(4-nitro-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



0,3 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mMol/g, Rapp Polymere, Tübingen) wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Allylamin-Lösung in DMSO wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.

Fmoc-(S)- 4-nitrophenylalanin (3 Äquivalente) wurde mit HATU (3 Äquivalente) und DIEA (9 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden lang bei 55°C belassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

Fmoc-beta-alanin (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: ca. 0,2 M) über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit DCM gewaschen und mit einer Lösung von 1,5 Äquivalenten 2-Naphthylsulfonylchlorid und 3 Äquivalenten DIEA in Acetonitril (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei Raumtemperatur 5 Stunden lang umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit THF gewaschen und im Vakuum getrocknet.

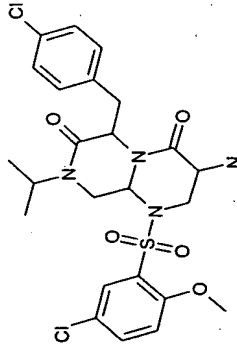
Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 10 ml Ameisensäure versetzt und bei Raumtemperatur 16 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und

mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und 5 Verfahren zur Anwendung. MG = 534,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 535,3.

**Beispiel 6**

3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



15 0,35 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mMol/g, Rapp Polymere, Tübingen) wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Isopropylamin-Lösung in DMSO wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.

Fmoc-(S)-4-chlorophenylalanin (3 Äquivalente) wurde mit HOAt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

Z-(S)-Dap(Fmoc) (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC

25 (3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: ca. 0,2 M) über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).



Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit DCM gewaschen und mit einer Lösung von 1,5 Äquivalenten 2-Methoxy-5-chlorbenzolsulfonylchlorid und 3 Äquivalenten DIEA in DCM (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei Raumtemperatur 5 Stunden lang umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

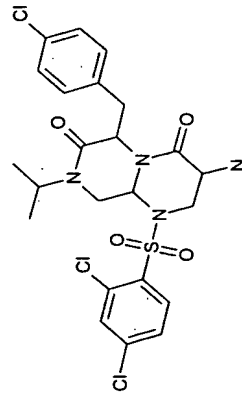
5 Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 10 ml Ameisensäure versetzt, bei Raumtemperatur 16 Stunden lang und bei 50 - 55°C 6 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur mit 5 ml 37 % HBr/HOAc behandelt und im Vakuum verdampft. Das Hydrobromid des Produkts wurde durch Zugabe von Diethylether ausgefällt und abfiltriert. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 554,12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 555,3.

15

### Beispiel 7

3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(2,4-dichloro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

20 Struktur:



0,7 g Tentagel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mmol/g, Rapp Polymere, Tübingen) wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Isopropylamin-Lösung in DMSO wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.

25

Fmoc-(S)-4-chlorphenylalanin (3 Äquivalente) wurde mit HOAt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten). Z-(S)-Dap(Fmoc) (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: ca. 0,2 M) über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

10 Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit DCM gewaschen und mit einer Lösung von 1,5 Äquivalenten 2,4-Dichlorbenzolsulfonylchlorid und 3 Äquivalenten DIEA in DCM (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei Raumtemperatur 5 Stunden lang umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

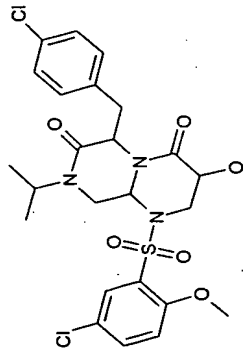
15 Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 15 ml Ameisensäure versetzt, bei Raumtemperatur 16 Stunden lang und bei 50 - 55°C 6 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur mit 10 ml 37 % HBr/HOAc behandelt und im Vakuum verdampft. Das Hydrobromid des Produkts wurde durch Zugabe von Diethylether ausgefällt und abfiltriert. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 558,07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 559,3.

25

**Beispiel 8**

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzensulfonyl)-3-hydroxy-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



0,5 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mMol/g, Rapp Polymere, Tübingen) wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Isopropylamin-Lösung in DMSO wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem

10 geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.

Fmoc-(S)- 4-chlorphenylalanin (3 Äquivalente) wurde mit HOAt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die

Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei

Raumtemperatur stehengelassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die

15 Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

Fmoc-(R,S)-isoserin (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC

(3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: ca. 0,2 M) über einen Zeitraum von

mindestens 4 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in

DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

20 Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit DCM gewaschen und mit einer Lösung

von 1,5 Äquivalenten 2-Methoxy-5-chlorbenzolsulfonylchlorid und 3 Äquivalenten DIEA

in DCM (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei Raumtemperatur 5 Stunden

lang umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit DCM gewaschen und

im Vakuum getrocknet.

25 Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 10 ml Ameisensäure versetzt

und bei Raumtemperatur 16 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und

mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Die

Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die beiden Titeldiastereoisomere wurden nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 555,10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>:

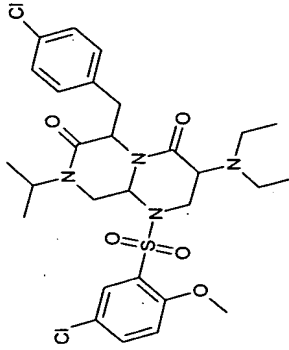
5 556,3 (beide Diastereo-isomere).

**Beispiel 9**

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzensulfonyl)-3-diethylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

10

Struktur:



50 mg (3S,6S,9aS)-1-(2-methoxy-5-chlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-

15 isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrochlorid (Beispiel 6) wurden in 3 ml Methanol gelöst und mit 100 µl Essigsäure versetzt. Dieser Lösung wurden 100 µl

Acetaldehyd und 1 ml 1M-Natriumcyanoborhydrid-Lösung in THF zugesetzt. Nach

2 Stunden wurde das Reaktionsgemisch verdampft, in 5 % Et<sub>3</sub>N in Ethylacetat suspendiert und durch eine kleine Kieselgelsäule filtriert. Das Elutionsmittel wurde verdampft, und die

20 Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und

gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC

abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und

Verfahren zur Anwendung. MG = 610,18 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>:

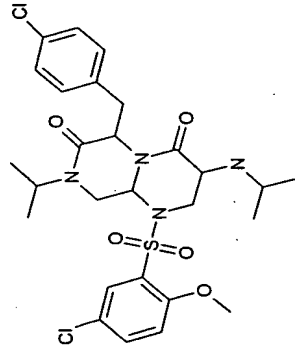
611,4.

25

## Beispiel 10

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-3-isopropylamino-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



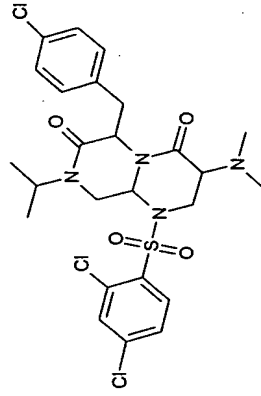
- 50 mg (3S,6S,9aS)-6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2-methoxy-5-chlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (Beispiel 6) wurden in 5 ml Methanol gelöst und mit 200 µl Essigsäure versetzt. Dieser Lösung wurden 400 µl Aceton und 1 ml 1M-Natriumcyanoborhydrid-Lösung in THF zugesetzt. Nach 3 Stunden wurde das Reaktionsgemisch verdampft, in 5 % Et<sub>3</sub>N in Ethylacetat suspendiert und durch eine kleine Kieselgelsäule filtriert. Die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 596,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 597,3.

20

## Beispiel 11

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,4-dichloro-benzenesulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:

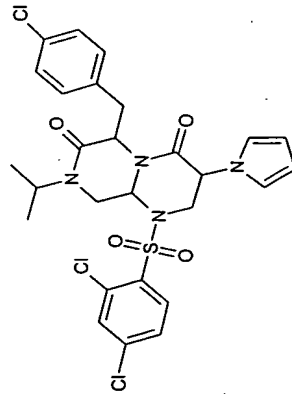


- 200 mg (3S,6S,9aS)-6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 7) wurden in 15 ml Methanol gelöst und mit 600 µl Essigsäure versetzt. Dieser Lösung wurden 0,5 ml 37 %iges, wäßriges Formaldehyd und 3 ml 1M-Natriumcyanoborhydrid-Lösung in THF zugesetzt. Nach 2 Stunden wurde das Reaktionsgemisch verdampft, in 5 % Et<sub>3</sub>N in Ethylacetat suspendiert und durch eine kleine Kieselgelsäule filtriert. Das Elutionsmittel wurde verdampft, und die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 586,10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 587,3.

**Beispiel 12**

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,4-dichloro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-3-pyrrol-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

## 5 Struktur:



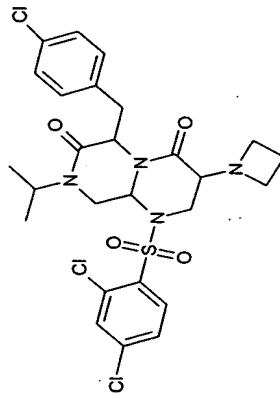
- 64 mg (3S,6S,9aS)-6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 7) wurden in 1 ml Wasser suspendiert und mit 1 ml DCE versetzt. Dieses Gemisch wurde mit 2 Äquivalenten 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran versetzt und 1 Stunde lang bei 80°C gerührt. Die DCE-Phase wurde entfernt und die wäßrige Phase wurde zweimal mit DCE extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden verdampft, und die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 608,08 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 609,4.

15

**Beispiel 13**

3-Azetidin-1-yl-6-(4-chloro-benzyl)-1-(2,4-dichloro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

## 5 Struktur:



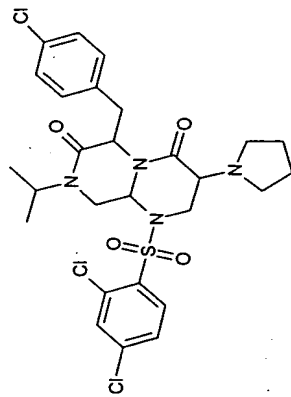
- 32 mg (3S,6S,9aS)-6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 7) wurden in 1 ml Wasser suspendiert und mit 2 ml 1-Butanol versetzt. Diesem Gemisch wurden 1 mMol Kaliumcarbonat und 200 µl 1,3-Dibrompropan zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden lang bei 90°C gerührt und verdampft. Der Rückstand wurde in 5 % Et<sub>3</sub>N/Ethylacetat suspendiert, filtriert und verdampft. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 598,10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 599,3.

15

## Beispiel 14

6-(4-Chloro-benzy)-1-(2,4-dichloro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5 Struktur:



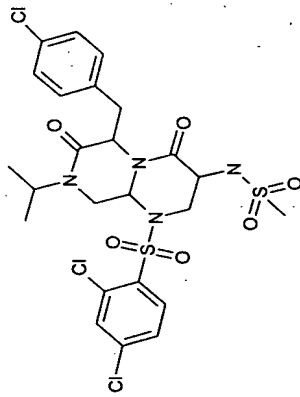
- 32 mg (3S,6S,9aS)-6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 7) wurden in 1 ml Wasser suspendiert und mit 2 ml 1-Butanol versetzt. Diesem Gemisch wurden 1 mMol Kaliumcarbonat und 200 µl 1,4-Dibrombutan zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden lang bei 90°C gerührt und verdampft. Der Rückstand wurde in 5 % Et<sub>3</sub>N/Ethylacetat suspendiert, filtriert und verdampft. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 612,11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 613,4.

15

## Beispiel 15

N-[6-(4-Chloro-benzy)-1-(2,4-dichloro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methanesulfonamid

5 Struktur:



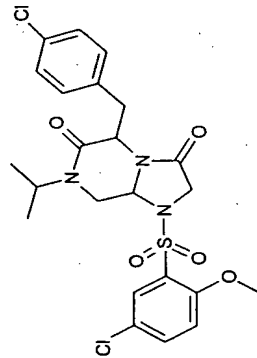
- 64 mg (3S,6S,9aS)-6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 7) wurden in 3 ml DCM gelöst. Der Lösung wurden 0,5 mMol Triethylamin und 1,5 Äquivalente Methansulfonylchlorid zugesetzt. Nach 2 Stunden wurden 0,5 ml Dimethylamin in THF zugegeben, und die Lösungsmittel wurden im Vakuum verdampft. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 636,04 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 637,4.

15

**Beispiel 16**

5-(4-Chloro-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-7-isopropyl-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazine-3,6-dion

5 Struktur:



0,3 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mMol/g, Rapp Polymere, Tübingen)

wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Isopropylamin-Lösung in DMSO

10 wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem

geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.

Fmoc-(S)- 4-chlorphenylalanin (3 Äquivalente) wurde mit HOAt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die

Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei

15 Raumtemperatur stehengelassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die

Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

Fmoc-glycin (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC (3

Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: ca. 0,2 M) über einen Zeitraum von mindestens

4 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF

20 abgespalten (5 + 15 Minuten).

Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit Acetonitril gewaschen und mit einer

Lösung von 1,5 Äquivalenten 2-Methoxy-4-chlorbenzolsulfonylchlorid und 3

Äquivalenten DIEA in Acetonitril (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei

Raumtemperatur

25 5 Stunden lang umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit DCM

gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 10 ml Ameisensäure versetzt und bei Raumtemperatur 24 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und

5 gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC

abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und

Verfahren zur Anwendung. MG = 525,09 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>:

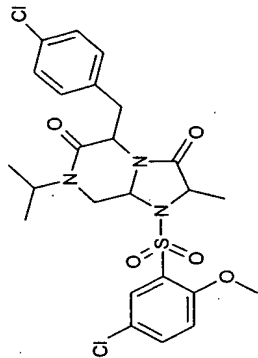
526,3.

**Beispiel 17**

5-(4-Chloro-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-7-isopropyl-2-methyl-

tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyrazine-3,6-dion

Struktur:



15

0,3 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mMol/g, Rapp Polymere, Tübingen)

wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Isopropylamin-Lösung in DMSO

wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem

20 geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.

Fmoc-(S)- 4-chlorphenylalanin (3 Äquivalente) wurde mit HOAt (3 Äquivalente) und DIC

(3 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die

Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei

Raumtemperatur stehengelassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die

25 Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

Fmoc-(R)-alanin (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: ca. 0,2 M) über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

- 5 Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit Acetonitril gewaschen und mit einer Lösung von 1,5 Äquivalenten 2-Methoxy-4-chlorbenzolsulfonchlorid und 3

Äquivalenten DIEA in Acetonitril (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei

Raumtemperatur

- 5 Stunden lang umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

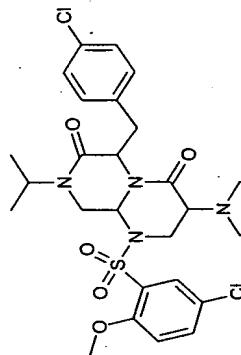
10 Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 10 ml Ameisensäure versetzt und bei Raumtemperatur 24 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und

- 15 gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 539,10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 540,3.

### Beispiel 18

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzensulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

- 5 Struktur:



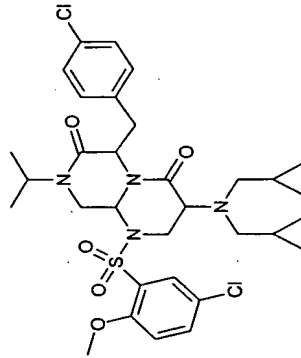
- Die Verbindung in Beispiel 18 wurde nach dem in Beispiel 11 beschriebenen Verfahren, ausgehend von (3S,6S,9aS)-6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2-methoxy-5-chlorobenzyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (Beispiel 6), synthetisiert.

MG = 582,15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 583,3.

**Beispiel 19**

3-(Bis-cyclopropylmethyl-amino)-6-(4-chloro-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



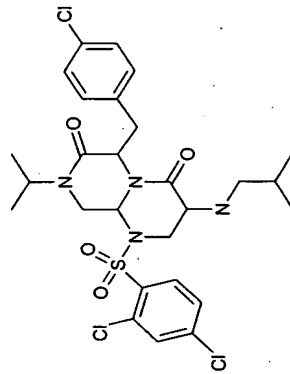
Die Verbindung in Beispiel 19 wurde nach dem in Beispiel 9 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von 10 Äquivalenten Cyclopropancarboxaldehyd synthetisiert.  
 MG = 662,21 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 663,4.

10

**Beispiel 20**

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,4-dichloro-benzenesulfonyl)-3-isobutylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



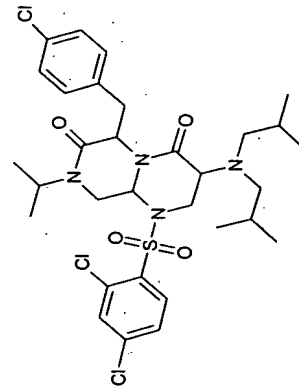
Die Verbindung in Beispiel 20 wurde nach dem in Beispiel 11 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von 4 Äquivalenten Isobutyraldehyd synthetisiert.  
 MG = 614,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 615,4.

10

**Beispiel 21**

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,4-dichloro-benzenesulfonyl)-3-diisobutylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



15



Die Verbindung in Beispiel 21 wurde nach dem in Beispiel 11 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von 20 Äquivalenten Isobutyraldehyd synthetisiert.

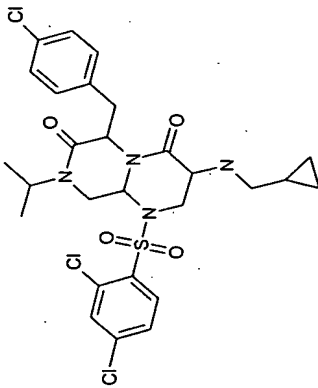
MG = 670,19 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 671,3.

5

#### Beispiel 22

6-(4-Chloro-benzyl)-3-(cyclopropylmethyl-amino)-1-(2,4-dichloro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

10 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 22 wurde nach dem in Beispiel 11 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von 5 Äquivalenten Cyclopropylcarboxaldehyd synthetisiert.

MG = 612,11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 613,4.

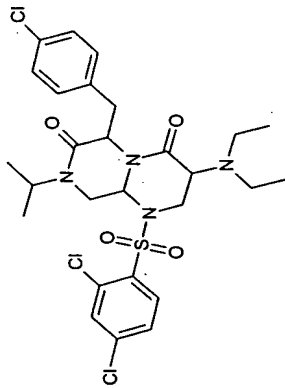
15

#### Beispiel 23

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,4-dichloro-benzenesulfonyl)-3-diethylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

20

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 23 wurde nach dem in Beispiel 9 beschriebenen Verfahren, ausgehend von (3S,6S,9aS)-6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (Beispiel 7) synthetisiert.

MG = 614,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 615,3.

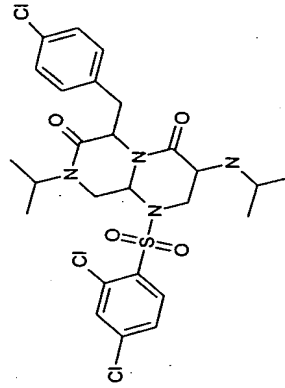
5

#### Beispiel 24

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,4-dichloro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-3-isopropylamino-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

10

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 24 wurde nach dem in Beispiel 10 beschriebenen Verfahren, ausgehend von (3S,6S,9aS)-6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (Beispiel 7), synthetisiert.

MG = 600,11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 601,3.

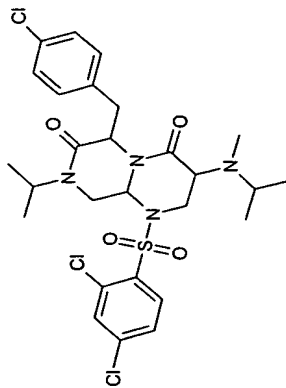
15

**Beispiel 25**

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,4-dichloro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-3-(isopropyl-methyl-amino)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 25 wurde nach dem in Beispiel 11 beschriebenen Verfahren, ausgehend von (3S,6S,9aS)-6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-isopropylamino-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (Beispiel 24), synthetisiert.

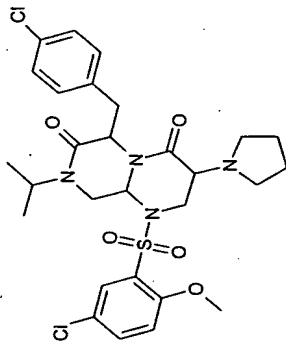
MG = 614,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup> : 615,4.

10

**Beispiel 26**

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 26 wurde nach dem in Beispiel 14 beschriebenen Verfahren, ausgehend von (3S,6S,9aS)-6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2-methoxy-5-chlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (Beispiel 6), synthetisiert.

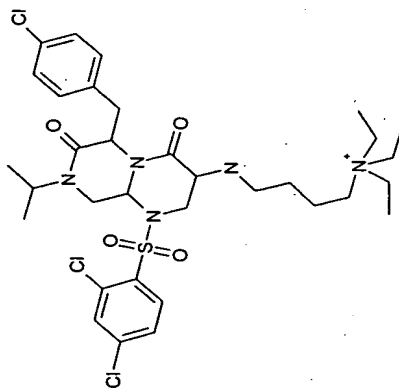
MG = 608,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup> : 609,4.

15

### Beispiel 27

(4-[6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,4-dichloro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazinol[1,2-a]pyrimidin-3-ylamino]-butyl)-triethyl-ammonium

### § Struktur:



32 mg (3S,6S,9aS)-6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-

hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 7) in 1ml Dichloroethan wurden mit 200 µl Triethylamin und 100 µl 1,4-Dibrombutan behandelt. Das

Reaktionsgemisch wurde 60 Stunden lang bei 60°C aufbewahrt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde im Vakuum verdampft. Das reine Titelverbindungs-

Trifluoracetat wurde nach Reinigung des Filtrerrückstands mittels HPLC abgetrennt. Dabei

15 kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur

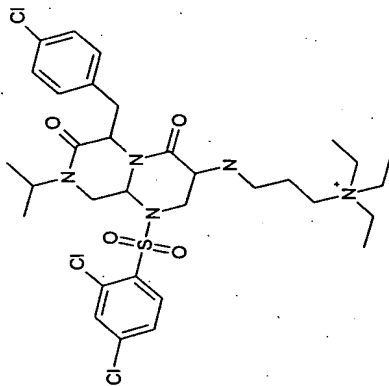
### Anwendung.

MG = 714,24 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 714,4.

### Beispiel 28

octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-ylamino]-propyl}-triethyl-ammonium

## 5 Struktur:



32 mg (3S,6S,9aS)-6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-

hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 7) in 1ml Dichloroethan wurden mit 200  $\mu$ l Triethylamin und 100  $\mu$ l 1,3-Dibrompropan behandelt. Das

Reaktionsgemisch wurde 60 Stunden lang bei 60°C aufbewahrt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde im Vakuum verdampft. Das reine Titelverbindungs-Tri-fluoracetat wurde nach Reinigung des Filtrückstands mittels HPLC abgetrennt. Dabei

fluoracetat wurde nach Reinigung des Filtrückstands mittels HPLC abgetrennt. Dabei

15 kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur

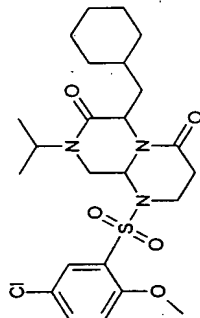
**Anwendung:**

MG = 700,23 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 700,4.

**Beispiel 29**

1-(5-Chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-6-cyclohexylmethyl-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 29 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren

10 unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-cyclohexylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

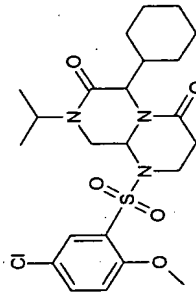
MG = 511,19 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 512,3.

15

**Beispiel 30**

1-(5-Chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-6-cyclohexyl-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

20 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 30 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-cyclohexylglycin

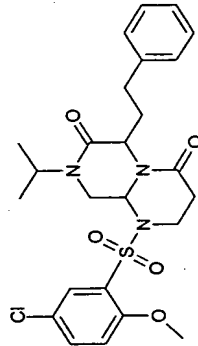
5 Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

MG = 497,18 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 498,3.

**Beispiel 31**

1-(5-Chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-6-phenethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 31 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren

unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-homophenylalanin

20 Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

MG = 519,18 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 520,3.

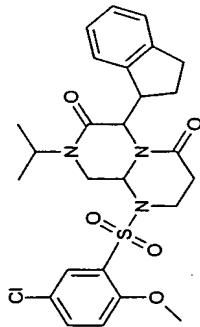
15

20

**Beispiel 32**

1-(5-Chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-6-indan-1-yl-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 32 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren

10 unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-indanylglycin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

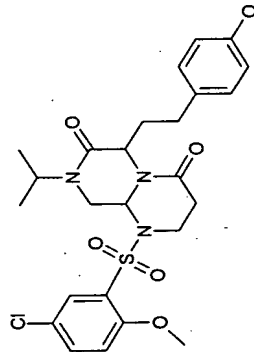
MG = 531,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H^+$ ): 532,3.

15

**Beispiel 33**

1-(5-Chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-6-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 33 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren

10 unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-homotyrosin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

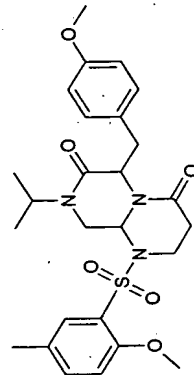
MG = 535,15 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H^+$ ): 536,3.

15

**Beispiel 34**

8-Isopropyl-6-(4-methoxy-benzyl)-1-(2-methoxy-5-methyl-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

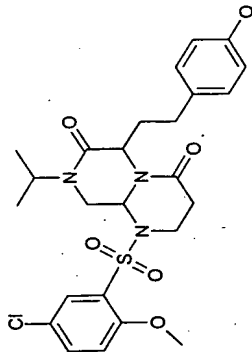
20 Struktur:



**Beispiel 33**

1-(5-Chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-6-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 33 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-homotyrosin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

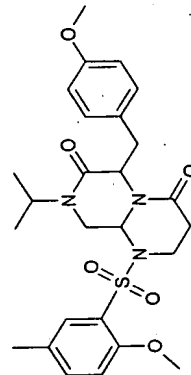
MG = 535,15 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 536,3.

15

**Beispiel 34**

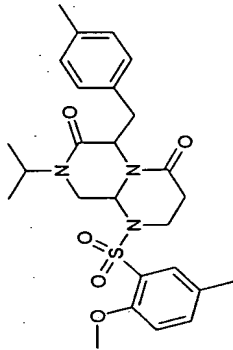
8-Isopropyl-6-(4-methoxy-benzyl)-1-(2-methoxy-5-methyl-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

20 Struktur:

**Beispiel 36**

8-Isopropyl-1-(2-methoxy-5-methyl-benzenesulfonyl)-6-(4-methyl-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 36 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-methylphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

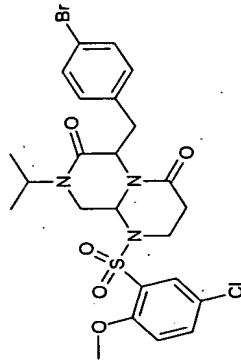
MG = 499,21 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 500,3.

15

**Beispiel 37**

6-(4-Bromo-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 37 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren

10 unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-bromphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

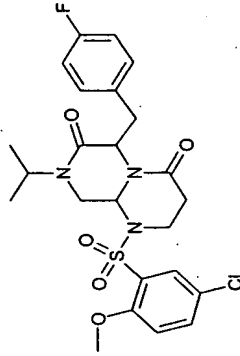
MG = 583,05 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 584,3.

15

**Beispiel 38**

1-(5-Chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-6-(4-fluoro-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 38 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren  
10 unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-fluorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

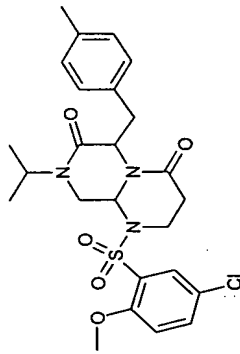
MG = 523,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 524,3.

15

**Beispiel 39**

1-(5-Chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-methyl-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 39 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-methylphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorobenzol-sulfonylchlorid

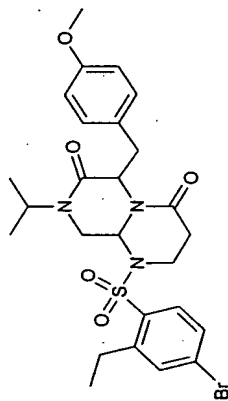
MG = 519,16 (berechnet, monoisotop), Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 520,3.

15

**Beispiel 40**

1-(4-Bromo-2-ethyl-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-methoxy-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 40 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-O-methyltyrosin

Reagenz 3: 2-Ethyl-4-brombenzol-sulfonylchlorid

MG = 577,12 (berechnet, monoisotop), Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 578,3.

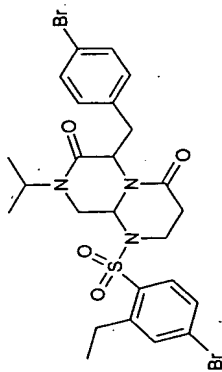
15



## Beispiel 41

6-(4-Bromo-benzyl)-1-(4-bromo-2-ethyl-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 41 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren

10 unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-bromphenylalanin

Reagenz 3: 2-Ethyl-4-brombenzol-sulfonylchlorid

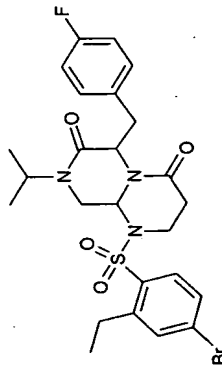
MG = 625,02 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 626,4.

15

## Beispiel 42

1-(4-Bromo-2-ethyl-benzenesulfonyl)-6-(4-fluoro-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 42 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren

10 unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-fluorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Ethyl-4-brombenzol-sulfonylchlorid

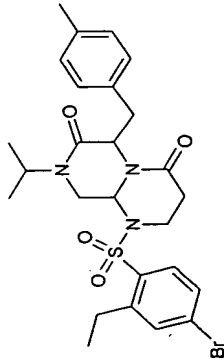
MG = 565,10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 566,3.

15

**Beispiel 43**

1-(4-Bromo-2-ethyl-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-methyl-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 43 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren

10 unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-methylphenylalanin

Reagenz 3: 2-Ethyl-4-brombenzol-sulfonylchlorid

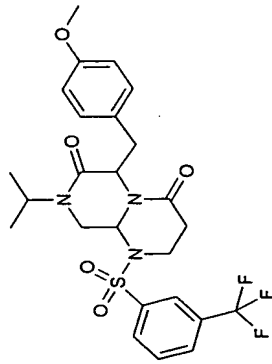
MG = 561,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 562,3.

15

**Beispiel 44**

8-Isopropyl-6-(4-methoxy-benzyl)-1-(3-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 44 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren

10 unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-O-methyltyrosin

Reagenz 3: 3-Trifluormethylbenzol-sulfonylchlorid

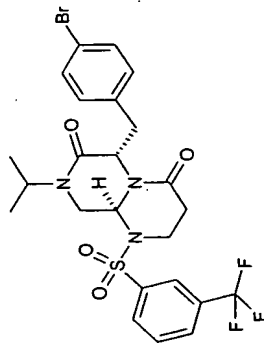
MG = 539,17 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 540,3.

15

**Beispiel 45**

6-(4-Bromo-benzyl)-8-isopropyl-1-(3-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 45 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren

10 unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-bromphenylalanin

Reagenz 3: 3-Trifluormethylbenzol-sulfonylchlorid

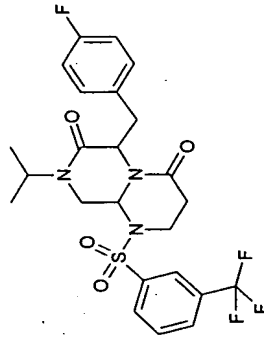
MG = 587,07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 588,3.

15

**Beispiel 46**

6-(4-Fluoro-benzyl)-8-isopropyl-1-(3-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 46 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren

10 unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-fluorphenylalanin

Reagenz 3: 3-Trifluormethylbenzol-sulfonylchlorid

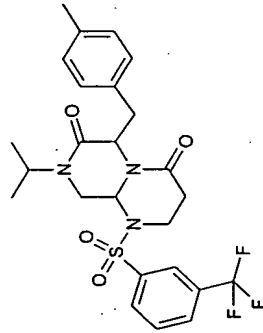
MG = 527,15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 528,3.

15 **Beispiel 47**

8-Isopropyl-6-(4-methyl-benzyl)-1-(3-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:

20



Die Verbindung in Beispiel 47 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

5 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-methylphenylalanin

Reagenz 3: 3-Trifluormethylbenzol-sulfonylchlorid

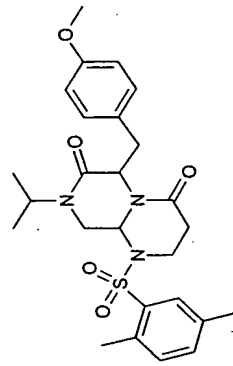
MG = 523,18 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 524,3.

10

#### Beispiel 48

1-(2,5-Dimethyl-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-methoxy-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

15 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 48 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren

20 unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-O-methyltyrosin

Reagenz 3: 2,5-Dimethylbenzol-sulfonylchlorid

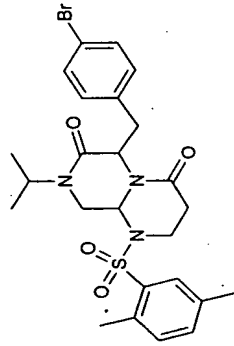
MG = 499,21 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 500,3.

5 Beispiel 49

6-(4-Bromo-benzyl)-1-(2,5-dimethyl-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:

10



Die Verbindung in Beispiel 49 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

15 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-bromphenylalanin

Reagenz 3: 2,5-Dimethylbenzol-sulfonylchlorid

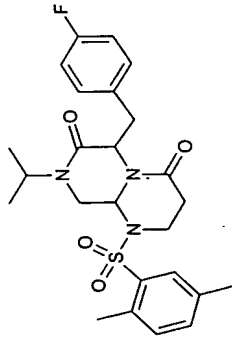
MG = 547,11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 548,3.

20

**Beispiel 50**

1-(2,5-Dimethyl-benzenesulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 50 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren

10 unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-fluorphenylalanin

Reagenz 3: 2,5-Dimethylbenzol-sulfonylchlorid

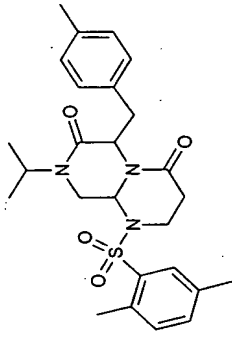
MG = 487,19 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup> : 488,3.

15

**Beispiel 51**

1-(2,5-Dimethyl-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-methyl-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 51 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren

10 unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-methylphenylalanin

Reagenz 3: 2,5-Dimethylbenzol-sulfonylchlorid

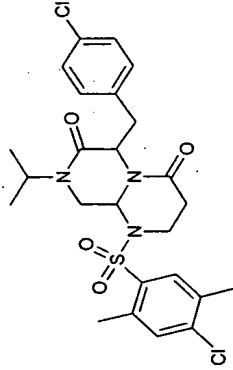
MG = 483,22 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup> : 484,3.

15

**Beispiel 52**

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(4-chloro-2,5-dimethyl-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 52 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2,5-Dimethyl-4-chlorbenzol-sulfonylchlorid

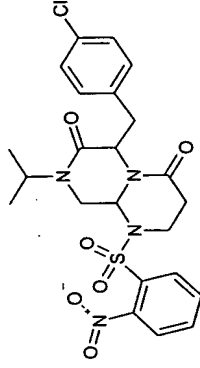
MG = 537,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 538,3.

15

**Beispiel 53**

6-(4-Chloro-benzyl)-8-isopropyl-1-(2-nitro-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 53 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Nitrobenzol-sulfonylchlorid

MG = 520,12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 521,3.

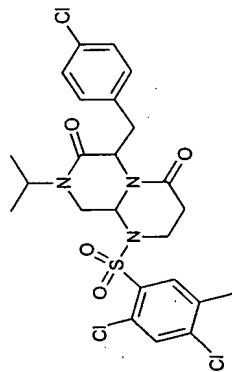
15

**Beispiel 54**

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,4-dichloro-5-methyl-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine-4,7-dion

20

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 54 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

5 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2,4-Dichlor-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

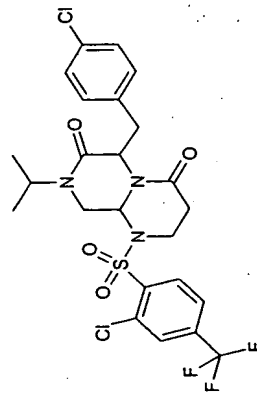
MG = 557,07 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H^+$ ): 558,3.

10

#### Beispiel 55

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2-chloro-4-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion.

15 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 55 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren

20 unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Chlor-4-trifluormethylbenzol-sulfonylchlorid

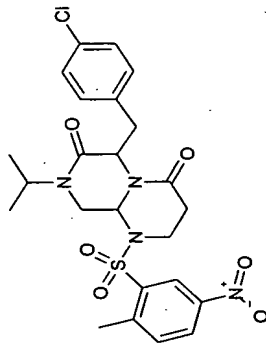
MG = 557,08 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H^+$ ): 578,3.

5

#### Beispiel 56

6-(4-Chloro-benzyl)-8-isopropyl-1-(2-methyl-5-nitro-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

10 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 56 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

15 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methyl-5-nitrobenzol-sulfonylchlorid

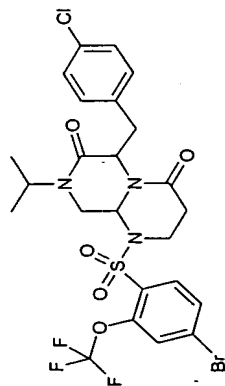
MG = 534,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H^+$ ): 535,3.

20

#### Beispiel 57

1-(4-Bromo-2-trifluoromethoxy-benzenesulfonyl)-6-(4-chloro-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

25 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 57 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

5 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Trifluormethoxy-4-brombenzol-sulfonylchlorid

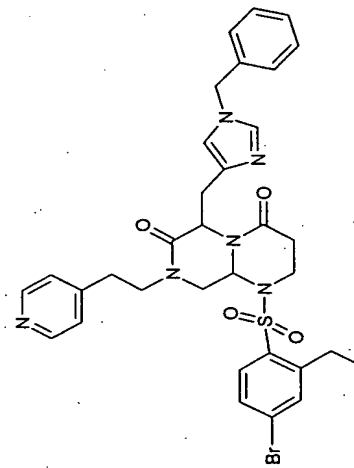
MG = 637,03 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H^+$ ): 638,4.

10 Beispiel 58

6-(1-Benzyl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-1-(4-bromo-2-ethyl-benzenesulfonyl)-8-(2-pyridin-

4-yl-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 58 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: 2-(4-Pyridyl)ethylamin

Reagenz 2: Fmoc-histidin(benzyl)

Reagenz 3: 2-Ethyl-4-brombenzol-sulfonylchlorid

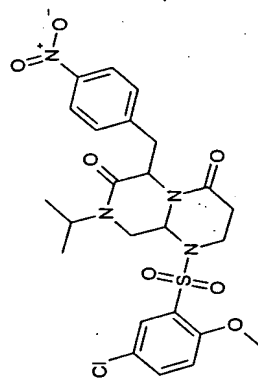
MG = 690,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H^+$ ): 691,4.

5 Beispiel 59

1-(5-Chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-nitro-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:

10



Die Verbindung in Beispiel 59 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

15 Reagenz 2: Fmoc-4-nitrophenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

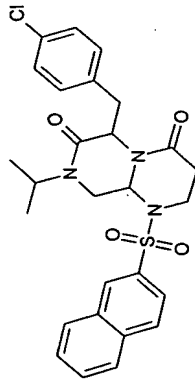
MG = 550,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H^+$ ): 551,3.



**Beispiel 60**

6-(4-Chloro-benzyl)-8-isopropyl-1-(naphthalene-2-sulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 60 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

10 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

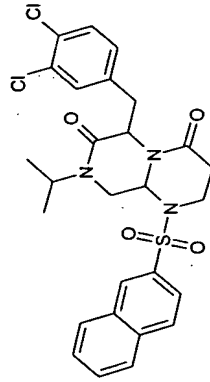
Reagenz 3: 2-Naphthyl-sulfonylchlorid

MG = 525,15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 526,3.

**Beispiel 61**

6-(3,4-Dichloro-benzyl)-8-isopropyl-1-(naphthalene-2-sulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 61 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

20

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-3,4-dichlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Naphthyl-sulfonylchlorid

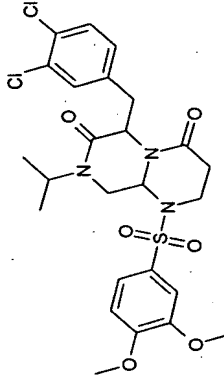
MG = 559,11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 560,3.

5

**Beispiel 62**

6-(3,4-Dichloro-benzyl)-1-(3,4-dimethoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

10 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 62 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

15 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-3,4-dichlorphenylalanin

Reagenz 3: 3,4-Dimethoxybenzol-sulfonylchlorid

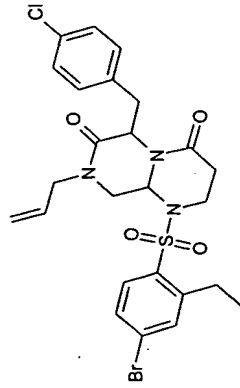
MG = 569,12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 570,3.

20

**Beispiel 63**

8-Allyl-1-(4-bromo-2-ethyl-benzenesulfonyl)-6-(4-chloro-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 63 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Allylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Ethyl-4-brombenzol-sulfonylchlorid

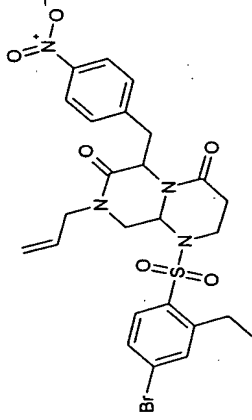
MG = 579,06 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 580,3.

15

**Beispiel 64**

8-Allyl-1-(4-bromo-2-ethyl-benzenesulfonyl)-6-(4-nitro-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 64 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

10 Reagenz 1: Allylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-nitrophenylalanin

Reagenz 3: 2-Ethyl-4-brombenzol-sulfonylchlorid

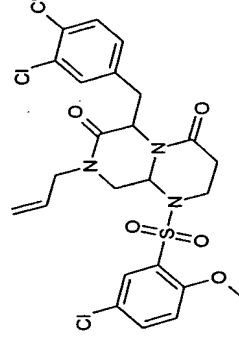
MG = 590,08 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 591,3.

15 Beispiel 65

8-Allyl-1-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-6-(3,4-dichloro-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:

20



Die Verbindung in Beispiel 65 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Allylamin

5 Reagenz 2: Fmoc-3,4-dichlorphenylalanin

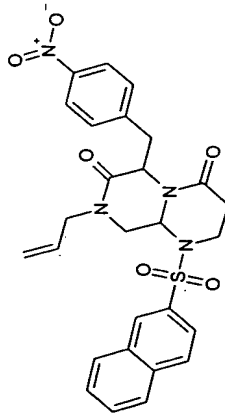
Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

MG = 571,05 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H^+$ ): 572,3.

#### Beispiel 66

10 8-Allyl-1-(naphthalene-2-sulfonyl)-6-(4-nitro-benzyl)-hexahydro-pyrazinol[1,2-  
a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



15

Die Verbindung in Beispiel 66 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Allylamin

20 Reagenz 2: Fmoc-4-nitrophenylalanin

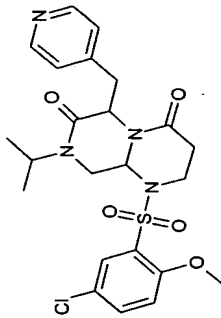
Reagenz 3: 2-Naphthyl-sulfonylchlorid

MG = 534,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H^+$ ): 535,3.

#### Beispiel 67

25 1-(5-Chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-4-ylmethyl-hexahydro-  
pyrazinol[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



5 Die Verbindung in Beispiel 97 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-pyridylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

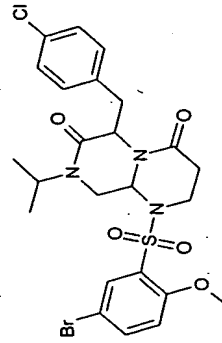
10 MG = 506,14 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H^+$ ): 507,3.

#### Beispiel 68

1-(5-Bromo-2-methoxy-benzenesulfonyl)-6-(4-chloro-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-  
pyrazinol[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

15

Struktur:



20 Die Verbindung in Beispiel 68 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

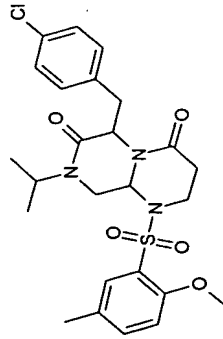
Reagenz 3: 2-Methoxy-5-brombenzol-sulfonylchlorid

MG = 583,05 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 584,3.

#### 5 Beispiel 69

6-(4-Chloro-benzyl)-8-isopropyl-1-(2-methoxy-5-methyl-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



10

Die Verbindung in Beispiel 69 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren

unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

#### 15 Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

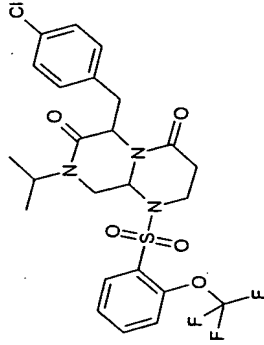
Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

MG = 519,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 520,3.

#### Beispiel 70

6-(4-Chloro-benzyl)-8-isopropyl-1-(2-trifluoromethoxy-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

#### 5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 70 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Trifluormethoxy-benzol-sulfonylchlorid

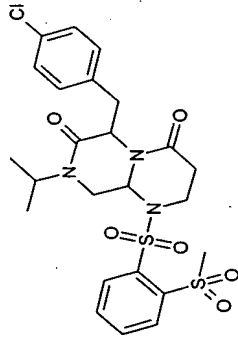
MG = 559,12 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 560,3.

15

#### Beispiel 71

6-(4-Chloro-benzyl)-8-isopropyl-1-(2-methanesulfonyl-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

#### 20 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 71 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

5 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

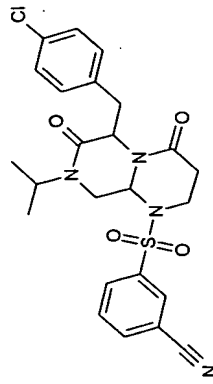
Reagenz 3: 2-Methylsulfonyl-benzol-sulfonylchlorid

MG = 553,11 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H^+$ ): 554,3.

#### 10 Beispiel 72

3-[6-(4-Chloro-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-1-sulfonyl]-benzonitril

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 72 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

20 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

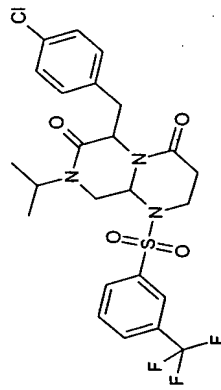
Reagenz 3: 3-Cyanobenzol-sulfonylchlorid

MG = 500,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H^+$ ): 501,3.

#### Beispiel 73

6-(4-Chloro-benzyl)-8-isopropyl-1-(3-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 73 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

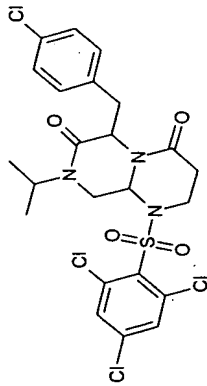
Reagenz 3: 3-Trifluormethylbenzol-sulfonylchlorid

MG = 543,12 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H^+$ ): 544,3.

**Beispiel 74**

6-(4-Chloro-benzyl)-8-isopropyl-1-(2,4,6-trichloro-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 74 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren

10 unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2,4,6-Trichlorbenzol-sulfonylchlorid

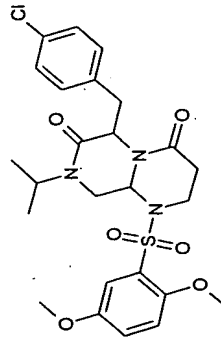
MG = 577,02 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 578,3.

15

**Beispiel 75**

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

20 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 75 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

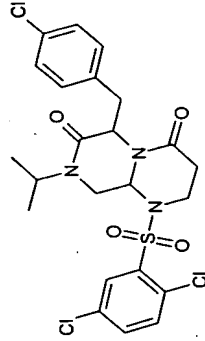
5 Reagenz 3: 2,5-Dimethoxybenzol-sulfonylchlorid

MG = 535,15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 536,3.

**Beispiel 76**

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,5-dichloro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



15

Die Verbindung in Beispiel 76 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

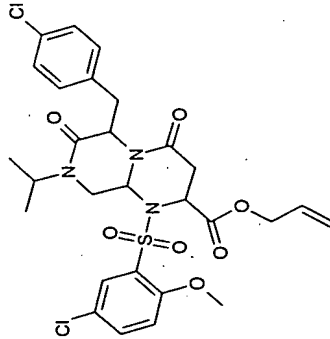
20 Reagenz 3: 2,5-Dichlorbenzol-sulfonylchlorid

MG = 543,06 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 544,3.

**Beispiel 77**

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-2-carbonsäureallylester

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 77 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der nachstehend aufgeführten Reagenzien und mit folgenden Modifikationen synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Nach diesem Schritt und nach Aufhebung des Fmoc-Schutzes wurde die Kopplung von Fmoc-beta-alanin aus dem Verfahren in Beispiel 1 unter den gleichen Bedingungen durch eine Fmoc-Asp(OH)-O-Allyl-Kopplung ersetzt. Nach Aufhebung des Fmoc-Schutzes wurde die Synthese entsprechend dem Verfahren für Beispiel 1 mit Reagenz 3 fortgesetzt.

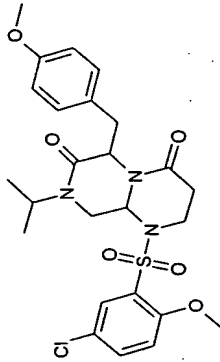
Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

MG = 623,13 (berechnet, monoisotop), Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 624,4.

**Beispiel 78**

1-(5-Chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-methoxy-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 78 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-O-methyltyrosin

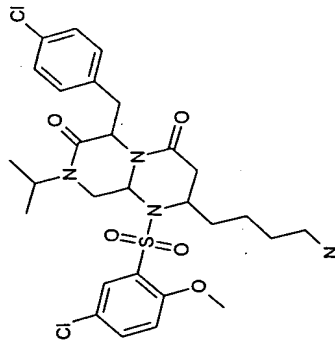
Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

MG = 535,15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 536,3.

**Beispiel 79**

2-(4-Amino-butyl)-6-(4-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 79 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der nachstehend aufgeführten Reagenzien und mit folgenden

10 Modifikationen synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Nach diesem Schritt und nach Aufhebung des Fmoc-Schutzes wurde die Kopplung von Fmoc-beta-alanin aus dem Verfahren in Beispiel 1 unter den gleichen Bedingungen durch eine Fmoc-beta-homolysin(Boc)-Kopplung ersetzt. Nach Aufhebung des Fmoc-Schutzes wurde die Synthese entsprechend dem Verfahren für Beispiel 1 mit Reagenz 3 fortgesetzt.

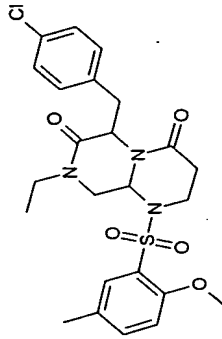
Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

MG = 610,18 (berechnet, monoisotop), Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 611,4.

**Beispiel 80**

6-(4-Chloro-benzyl)-8-ethyl-1-(2-methoxy-5-methyl-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 80 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

10 Reagenz 1: Ethylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

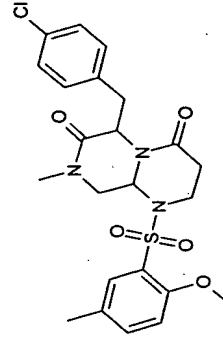
MG = 505,14 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 506,3.

**Beispiel 81**

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2-methoxy-5-methyl-benzenesulfonyl)-8-methyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:

20





Die Verbindung in Beispiel 81 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Methylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

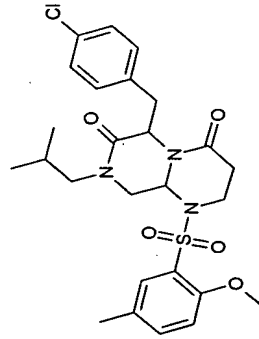
MG = 491,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 492,3.

#### Beispiel 82

6-(4-Chloro-benzyl)-8-isobutyl-1-(2-methoxy-5-methyl-benzenesulfonyl)-hexahydro-

pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



15

Die Verbindung in Beispiel 82 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isobutylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

MG = 533,18 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 534,3.

#### Beispiel 83

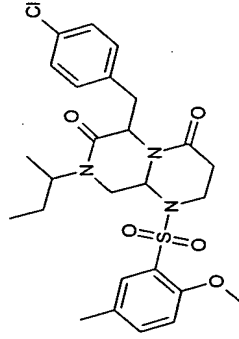
6-(4-Chloro-benzyl)-8-isobutyl-1-(2-methoxy-5-methyl-benzenesulfonyl)-hexahydro-

pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

20 Die Verbindung in Beispiel 96 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Struktur:



5 Die Verbindung in Beispiel 83 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: 2-Butylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

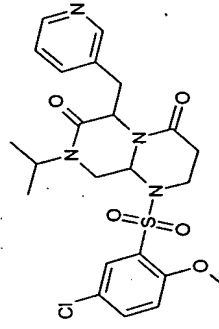
10 MG = 533,18 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 534,3.

#### Beispiel 84

1-(5-Chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

15

Struktur:



Reagenz 2: Fmoc-3-pyridylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

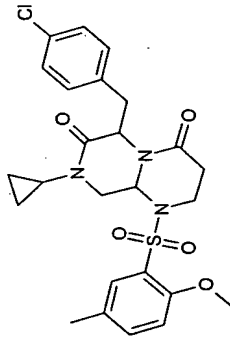
MG = 506,14 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 507,3.

5

### Beispiel 85

6-(4-Chloro-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2-methoxy-5-methyl-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

10 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 85 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren

15 unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Cyclopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

MG = 517,14 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 518,3.

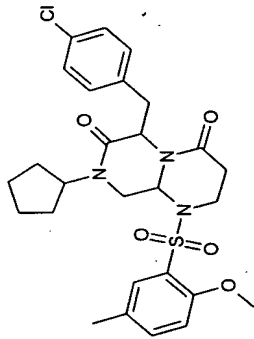
20

### Beispiel 86

6-(4-Chloro-benzyl)-8-cyclopentyl-1-(2-methoxy-5-methyl-benzenesulfonyl)-hexahydro-

25 pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 86 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren

5 unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Cyclopentylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

MG = 545,18 (berechnet, monoisotop); Meßwert ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 546,3.

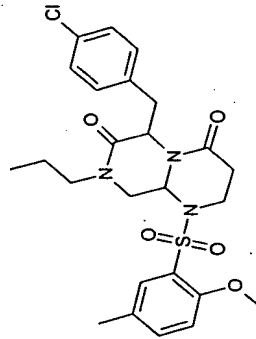
10

### Beispiel 87

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2-methoxy-5-methyl-benzenesulfonyl)-8-propyl-hexahydro-

pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

15 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 87 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren

20 unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: n-Propylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

MG = 519,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 520,3.

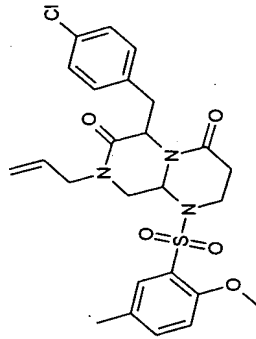
5

#### Beispiel 88

8-Allyl-6-(4-chloro-benzyl)-1-(2-methoxy-5-methyl-benzenesulfonyl)-hexahydro-

pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



15 Die Verbindung in Beispiel 88 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Allylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

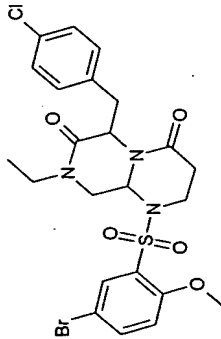
20 MG = 517,14 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 518,2.

#### Beispiel 89

1-(5-Bromo-2-methoxy-benzenesulfonyl)-6-(4-chloro-benzyl)-8-ethyl-hexahydro-

pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 89 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

5 Reagenz 1: Ethylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

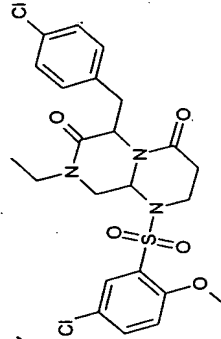
Reagenz 3: 2-Methoxy-5-brombenzol-sulfonylchlorid

MG = 569,04 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 570,3.

#### 10 Beispiel 90

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-ethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 90 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Ethylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

MG = 525,09 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 526,3.

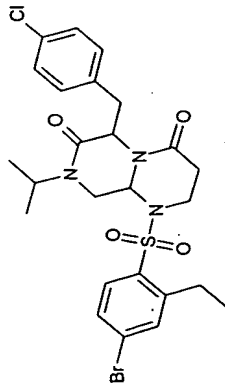
25

**Beispiel 91**

1-(4-Bromo-2-ethyl-benzenesulfonyl)-6-(4-chloro-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine-4,7-dion

5

Struktur:



- 10 Die Verbindung in Beispiel 91 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Ethyl-5-brombenzol-sulfonylchlorid

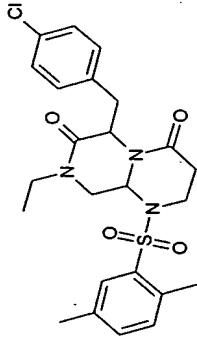
- 15 MG = 581,08 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 582,3.

**Beispiel 92**

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,5-dimethyl-benzenesulfonyl)-8-ethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine-4,7-dion

5

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 92 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

10 Reagenz 1: Ethylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2,5-Dimethylbenzol-sulfonylchlorid

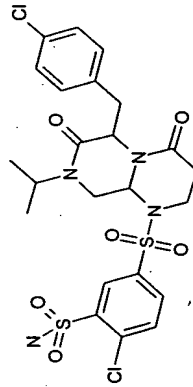
MG = 489,15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 490,3.

**Beispiel 93**

2-Chloro-5-[6-(4-chloro-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-hexahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine-1-sulfonyl]-benzenesulfonamid

Struktur:

20



Die Verbindung in Beispiel 93 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Sulfonylamido-4-chlorbenzol-sulfonylchlorid

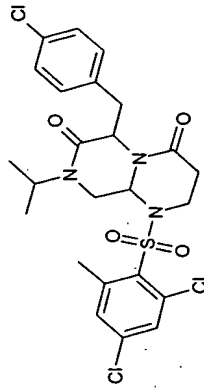
MG = 588,07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 589,3.

#### 5 Beispiel 94

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,4-dichloro-6-methyl-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:

10



Die Verbindung in Beispiel 94 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

#### 15 Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

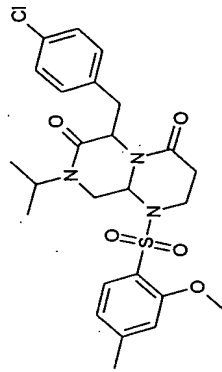
Reagenz 3: 2-Methyl-4,6-dichlorbenzol-sulfonylchlorid

MG = 557,08 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 558,3.

#### Beispiel 95

20 6-(4-Chloro-benzyl)-8-isopropyl-1-(2-methoxy-4-methyl-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 95 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

5 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-4-methylbenzol-sulfonylchlorid

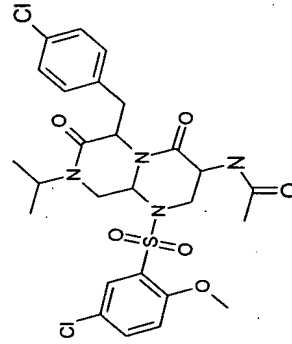
MG = 519,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 520,3.

#### 10 Beispiel 96

N-[6-(4-Chloro-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Struktur:

15



a) 2-Allyloxycarbonylamino-3-(4-chloro-phenyl)-propionsäure

Ausgehend von 10 g 4-Chlorphenylalanin und 8 ml Chlormeisensäureallylester wird das Produkt nach literaturbekannten Vorschriften (ET3N, Methanol) erhalten.

20

MG = 283.71 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 284.1.

b) {2-(4-Chloro-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-carbamic acid allyl ester

5 Zu einer Lösung von 5.7 g 2-Allyloxycarbonylamino-3-(4-chloro-phenyl)-propionsäure, 3.5 g (2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-amin, 6.8 g HOAt in 30 ml DMF wird 7.8 ml DIC getropft und 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt und über Flashchromatographie an Kieselgel mit dem Eluent Essigsäureethyl-ester/n-Heptan = 1/3 gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 440.97 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 441.15

10 c) 2-Amino-3-(4-chloro-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid  
Zu einer Lösung aus 13.2 g {2-(4-Chloro-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-carbamic acid allyl ester, 18.9 g Dimethylkarbitursäure in 140 ml Methylenchlorid wird unter Argonschutzgasatmosphäre 10 mg Palladiumtetrakis(triphenyl)phosphin gegeben und 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt und über Flashchromatographie an Kieselgel (Eluent Methylenchlorid, 1% Et3N, 0-10% Methanol). Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 356.90 (berechnet); Meßwert (M-C2H5O+H)<sup>+</sup>: 311.10

d) 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonylamino)-propionsäure

20 Zu einer Lösung von 2.3 g 3-Amino-2-benzoyloxycarbonylamino-propionsäure in 20 ml 1N NaOH-Lösung wird eine Lösung aus 3.8 g 5-Chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl chlorid in 5 ml Dioxan getropft. Unter pH-Kontrolle (pH>7) läßt man 12 h rühren, senkt den pH unter 7 durch Zugabe von Zitronensäure und extrahiert die Reaktionslösung anschließend mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingeeengt und ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

30 Produkt mit MG = 442.88 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 442.95

e) (2-(5-Chloro-2-methoxy-benzenesulfonylamino)-1-{2-(4-chloro-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl}-ethyl)-carbamic acid benzyl ester

5 Zu einer Lösung aus 124 mg 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonylamino)-propionsäure in 1 ml DMF werden 52 mg EDC, 45 mg HOBt und 100 µl N-Ethylmorpholin gegeben. Dazu tropft man eine Lösung aus 100 mg 2-Amino-3-(4-chloro-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid in 1 ml DMF und läßt 12 h rühren. Die Reaktionslösung wird filtriert mit Essigsäureethyl-ester versetzt und anschließend mit 5% wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und wässriger Natriumchloridlösung extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase mit Chromabond XTR wird unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 781.76 (berechnet); Meßwert (M-C2H5O+H)<sup>+</sup>: 735.1

15 f) [6-(4-Chloro-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbamic acid benzyl ester  
Eine Lösung von 218 mg (2-(5-Chloro-2-methoxy-benzenesulfonylamino)-1-{2-(4-chloro-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl-carbamoyl}-ethyl)-carbamic acid benzyl ester in 3 ml Ameisensäure wird 12 h bei Raumtemperatur und anschließend 5 h bei 55°C gerührt. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 689.62 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 689.41

g) 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

30 Eine Lösung aus 79 mg [6-(4-Chloro-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbamic acid benzyl ester in 2 ml einer 33%Lösung aus HBr in Eisessig wird 2 h

gerührt. Die Reaktionslösung wird mit wässriger Natriumcarbonatlösung versetzt und mit Essigsäurethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumcarbonat getrocknet unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 %) Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 555.48 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 555.12

h) N-[6-(4-Chloro-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Eine Lösung aus 7 mg 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion, 2.4 µl Essigsäureanhydrid, 0.5 mg DMAP in 1.5 ml Pyridin wird 12 h gerührt. Die

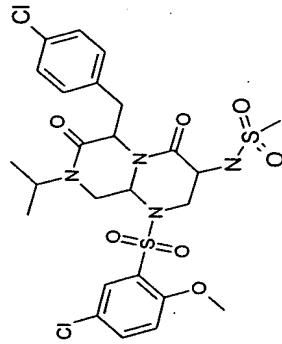
Reaktionslösung wird eingeeengt und durch Flashchromatographie an Kieselgel mit dem Eluent Methylenchlorid mit einem Gradient von 0 – 10% Methanol gereinigt.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 597.52 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 597.13

#### Beispiel 97

N-[6-(4-Chloro-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methanesulfonamid

Struktur:

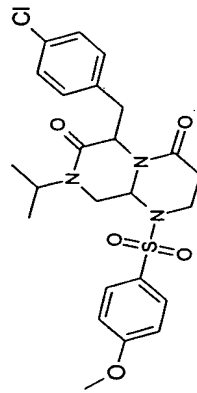


Zu einer Lösung aus 5 mg 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion in 1 ml Methylenchlorid und 3 µl Et3N wird bei 0°C 1.8 µl Mesylchlorid getropft. Es wird 2 h gerührt und anschließend mit wässriger Natriumchloridlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Man erhält als Rückstand das gewünschte Produkt mit MG = 633.57 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 633.10

#### Beispiel 98

6-(4-Chloro-benzyl)-8-isopropyl-1-(4-methoxy-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



a) 3-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(4-methoxy-benzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96e) ausgehend von 3-(4-Methoxy-benzenesulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 598.16 (berechnet); Meßwert (M-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O+H)<sup>+</sup>: 552.1

b) 6-(4-Chloro-benzyl)-8-isopropyl-1-(4-methoxy-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine-4,7-dion

Eine Lösung von 167 3-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(4-methoxy-benzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid in 3 ml

5 Ameisensäure wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand über HPLC (Knauer Eurospher-100-

10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) =

80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 506.02

(berechnet); Meßwert ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 506.34

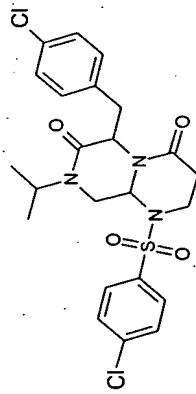
10

### Beispiel 99

1-(4-Chloro-benzenesulfonyl)-6-(4-chloro-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine-4,7-dion

15

Struktur:



20 a) 3-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(4-chloro-benzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96e) ausgehend von 3-(4-Chloro-

benzenesulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 602.58 (berechnet); Meßwert ( $M-C_2H_5O+H$ )<sup>+</sup>: 556.1

25

b) 6-(4-Chloro-benzyl)-8-isopropyl-1-(4-chloro-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 98b) ausgehend von 3-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(4-chloro-benzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 510.44 (berechnet); Meßwert ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 510.30

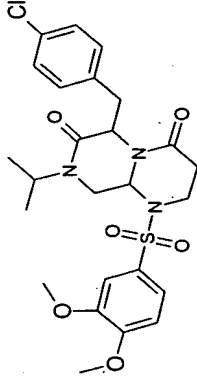
5

### Beispiel 100

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(3,4-dimethoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine-4,7-dion

10

Struktur:



a) 3-(3,4-Dimethoxy-benzenesulfonylamino)-propionsäure

15 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96d) ausgehend von 3,4-Dimethoxy-

benzenesulfonyl chlorid und 3-Aminopropionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 289.31 (berechnet); Meßwert ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 290.1

20 b) 3-(3, 4-Dimethoxy-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(4-chloro-benzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96e) ausgehend von 3-(3,4-Dimethoxy-

benzenesulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 628.19 (berechnet); Meßwert ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 582.3

25 c) 6-(4-Chloro-benzyl)-1-(3,4-dimethoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine-4,7-dion



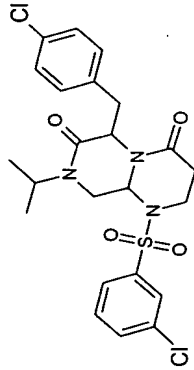
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 98b) ausgehend von 3-(3, 4-Dimethoxy-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(4-chloro- benzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 536.05 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 536.36

5

#### Beispiel 101

1-(3-Chloro-benzenesulfonyl)-6-(4-chloro-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

10 Struktur:



15 a) 3-(2-Chloro-benzenesulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 100a) ausgehend von 2-Chloro-benzenesulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 263.70 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 264.05

20 b) 3-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(2-chloro-benzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96e) ausgehend von 3-(2-Chloro-benzenesulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit Produkt mit MG = 602.58 (berechnet); Meßwert (M-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O+H)<sup>+</sup>: 556.7

25 c) 1-(3-Chloro-benzenesulfonyl)-6-(4-chloro-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

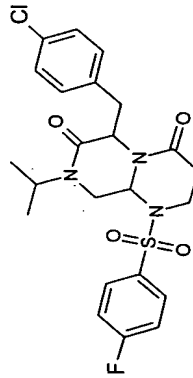
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 98b) ausgehend von 3-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(2-chloro- benzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 510.44 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 510.10

5

#### Beispiel 102

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

10 Struktur:



15

a) 3-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(4-fluoro-benzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 100a) ausgehend von 3-(4-Fluoro-benzenesulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 586.13 (berechnet); Meßwert (M-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O+H)<sup>+</sup>: 540.7

b) 6-(4-Chloro-benzyl)-8-isopropyl-1-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

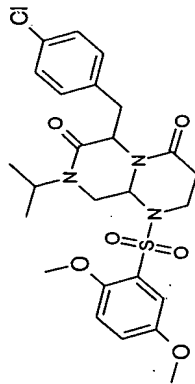
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 98b) ausgehend von 3-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(4-fluoro-benzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 493.99 (berechnet), Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 494.13

5

#### Beispiel 103

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

10 Struktur:



15 a) 3-(2,5-Dimethoxy-benzenesulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 100a) ausgehend von 2,5-Dimethoxy-benzenesulfonyl chlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 289.31 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 290.1

20 b) 3-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(4-chloro-benzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96e) ausgehend von 3-(2,5-Dimethoxy-benzenesulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 628.19 (berechnet); Meßwert (M-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O+H)<sup>+</sup>: 582.7

25 c) 6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

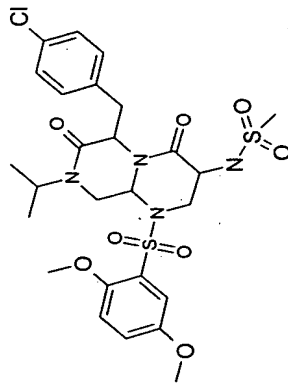
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 98b) ausgehend von 3-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(4-chloro-benzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 536.05 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 536.16

5

#### Beispiel 104

N-[6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methanesulfonamid

10 Struktur:



15 a) 2-Benzyloxy-carbonylamino-3-(2,5-dimethoxy-benzenesulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96d) ausgehend von 2,5-Dimethoxy-benzenesulfonyl chlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 438.46 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 439.1

20

b) N-(2-(4-Chloro-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-3-(2,5-dimethoxy-benzenesulfonylamino)-2-methanesulfonylamino-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96e) ausgehend von 2-Benzylloxycarbonylamino-3-(2,5-dimethoxy-benzenesulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 777.34 (berechnet); Meßwert ( $M-C_2H_6O+H$ )<sup>+</sup>: 731.9

- c) [6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbamic acid benzyl ester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96f) ausgehend von N-{2-(4-Chloro-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(2,5-dimethoxy-benzenesulfonylamino)-2-methanesulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 685.20 (berechnet); Meßwert ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 685.38

- d) 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 96g) ausgehend von [6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbamic acid benzyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 551.07 (berechnet); Meßwert ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 551.15

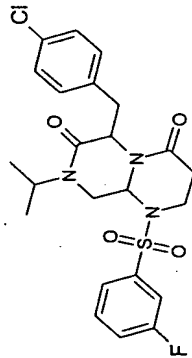
- e) 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 97 ausgehend 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 629.16 (berechnet); Meßwert ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 629.15

#### Beispiel 105

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



- a) 3-(3-Fluoro-benzenesulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 100a) ausgehend von 3-Fluoro-benzenesulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 247.25 (berechnet); Meßwert ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 248.05

- b) 3-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(3-fluoro-benzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 100a) ausgehend von 3-(3-Fluoro-benzenesulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 586.13 (berechnet); Meßwert ( $M-C_2H_6O+H$ )<sup>+</sup>: 540.7

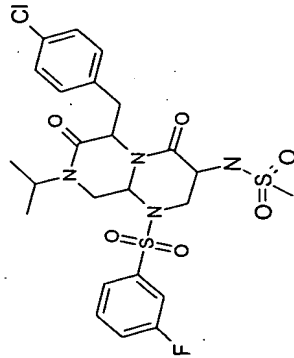
- c) 6-(4-Chloro-benzyl)-8-isopropyl-1-(3-Fluoro-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 98b) ausgehend von 3-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(3-fluoro-benzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 493.99 (berechnet); Meßwert ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 494.25

#### Beispiel 106

N-[6-(4-Chloro-benzyl)-1-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methanesulfonamid

Struktur:



5

- a) 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(3-fluoro-benzenesulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96d) ausgehend von 3-Fluor-benzenesulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 396.40 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 397.10

10

- b) N-(2-(4-Chloro-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-3-(3-fluoro-benzenesulfonylamino)-2-methanesulfonylamino-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96e) ausgehend von 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(3-fluoro-benzenesulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 735.28 (berechnet); Meßwert (M-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O+H)<sup>+</sup>: 689.7

15

- c) [6-(4-Chloro-benzyl)-1-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbamic acid benzyl ester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96f) ausgehend von N-(2-(4-Chloro-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-3-(3-fluoro-benzenesulfonylamino)-2-methanesulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 643.14 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 643.31

20

- d) 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 96g) ausgehend von [6-(4-Chloro-benzyl)-1-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbamic acid benzyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 509.00 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 509.15

5

- e) 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

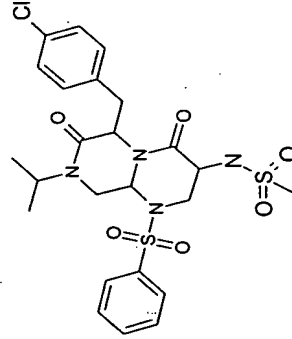
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 97 ausgehend 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 587.09 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 587.41

10

### Beispiel 107

- 15 N-[1-Benzenesulfonyl-6-(4-chloro-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methanesulfonamid

Struktur:



20

- a) 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(benzenesulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96d) ausgehend von Benzenesulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 378.41 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 379.10

- b) N-(2-(4-Chloro-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-3-(benzenesulfonylamino)-2-methanesulfonylamino-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96e) ausgehend von 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(benzenesulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 717.29 (berechnet); Meßwert (M-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O+H)<sup>+</sup>: 671.7

- c) [6-(4-Chloro-benzyl)-1-(benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbamic acid benzyl ester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96f) ausgehend von N-(2-(4-Chloro-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl)-3-(benzenesulfonylamino)-2-methanesulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 625.14 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 625.33

- d) 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 96g) ausgehend von [6-(4-Chloro-benzyl)-1-(benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbamic acid benzyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 491.00 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 491.10

- e) 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

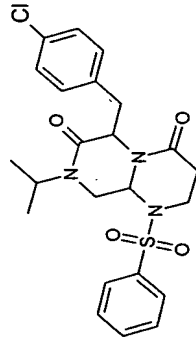
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 97 ausgehend 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 569.09 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 569.13

#### Beispiel 108

1-Benzenesulfonyl-6-(4-chloro-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:

5



- a) 3-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(benzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 100a) ausgehend von 3-(Benzenesulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 568.13 (berechnet); Meßwert (M-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O+H)<sup>+</sup>: 522.7

15

- b) 6-(4-Chloro-benzyl)-8-isopropyl-1-(benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

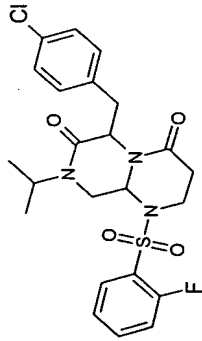
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 98b) ausgehend von 3-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(benzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 475.99 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 476.14

20

#### Beispiel 109

- 6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2-fluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:



- a) 3-(2-Fluorobenzenesulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 100a) ausgehend von 2-Fluorobenzenesulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit  $MG = 247.25$  (berechnet); Meßwert  $(M+H)^+$ : 248.05

10

- b) 3-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(2-fluorobenzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 100a) ausgehend von 3-(2-Fluorobenzenesulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit  $MG = 586.13$  (berechnet); Meßwert  $(M-C_2H_6O+H)^+$ : 540.7

15

- c) 6-(4-Chloro-benzyl)-8-isopropyl-1-(2-Fluorobenzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

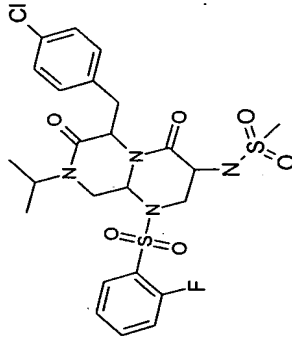
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 98b) ausgehend von 3-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(2-fluorobenzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit  $MG = 493.99$  (berechnet); Meßwert  $(M+H)^+$ : 494.13

20

#### Beispiel 110

- 25 N-[6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2-fluorobenzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methanesulfonamid

Struktur:



5

- a) 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(2-fluorobenzenesulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96d) ausgehend von 2-Fluorobenzenesulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit  $MG = 396.40$  (berechnet); Meßwert  $(M+H)^+$ : 397.10

10

- b) N-{2-(4-Chloro-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(2-fluorobenzenesulfonylamino)-2-methanesulfonylamino-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96e) ausgehend von 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(2-fluorobenzenesulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit  $MG = 735.28$  (berechnet); Meßwert  $(M-C_2H_6O+H)^+$ : 689.7

15

- c) [6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2-fluorobenzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbamic acid benzyl ester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96f) ausgehend von N-[2-(4-Chloro-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl]-3-(2-fluorobenzenesulfonylamino)-2-methanesulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit  $MG = 643.14$  (berechnet); Meßwert  $(M+H)^+$ : 643.31

20

- d) 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(2-fluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 96g) ausgehend von [6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2-fluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbamie acid benzyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 509.00 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 509.15

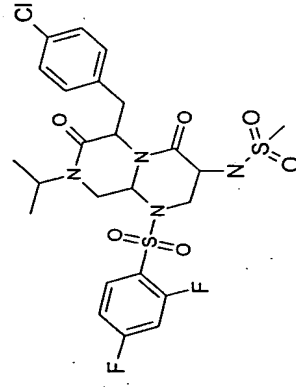
- e) 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(2-fluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 97 ausgehend 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(2-fluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 587.09 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 587.12

#### Beispiel 111

- 15 N-[6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,4-difluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methanesulfonamid

Struktur:



20

- a) 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(2,4-difluoro-benzenesulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96d) ausgehend von 2,4-Difluoro-benzenesulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 414.40 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 415.10

- 5 b) N-[2-(4-Chloro-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl]-3-(2,4-difluoro-benzenesulfonylamino)-2-methanesulfonylamino-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96e) ausgehend von 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(2,4-difluoro-benzenesulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 753.27 (berechnet); Meßwert (M-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O+H)<sup>+</sup>: 707.7

- 10 c) [6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,4-difluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbamie acid benzyl ester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96f) ausgehend von N-[2-(4-Chloro-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl]-3-(2,4-difluoro-benzenesulfonylamino)-2-methanesulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 661.14 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 661.32

- d) 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(2,4-difluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 96g) ausgehend von [6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,4-difluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbamie acid benzyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 527.00 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 527.10

- 25 e) 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(2,4-difluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

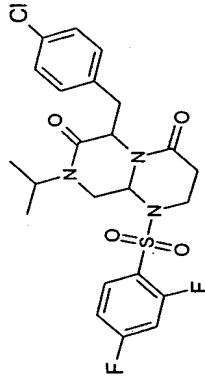
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 97 ausgehend 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(2,4-difluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 605.09 (berechnet); Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 605.11

**Beispiel 112**

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(2,4-difluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

5

Struktur:



10

a) 3-(2,4-Difluoro-benzenesulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 100a) ausgehend von 2,4-Difluoro-benzenesulfonyl chlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 265.25 (berechnet), Meßwert ( $M+H^+$ ): 266.05

15

b) 3-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(2,4-difluoro-benzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 100a) ausgehend von 3-(2,4-Difluoro-benzenesulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 604.13 (berechnet); Meßwert ( $M-C_2H_5O+H^+$ ): 558.7

20

c) 6-(4-Chloro-benzyl)-8-isopropyl-1-(2,4-Difluoro-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

25 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 98b) ausgehend von 3-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(2,4-difluoro-benzenesulfonylamino)-propionylamino]-

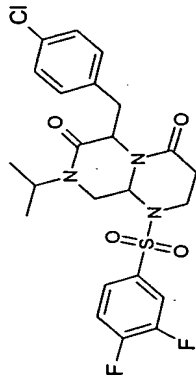
propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 511.99 (berechnet), Meßwert ( $M+H^+$ ): 512.12

**5 Beispiel 113**

6-(4-Chloro-benzyl)-1-(3,4-difluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Struktur:

10



a) 3-(3,4-Difluoro-benzenesulfonylamino)-propionsäure

15 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 100a) ausgehend von 3,4-Difluoro-benzenesulfonyl chlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 265.25 (berechnet); Meßwert ( $M+H^+$ ): 266.05

b) 3-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(3,4-difluoro-benzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

20

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 100a) ausgehend von 3-(3,4-Difluoro-benzenesulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 604.13 (berechnet); Meßwert ( $M+H^+$ ): 558.7

25 c) 6-(4-Chloro-benzyl)-8-isopropyl-1-(3,4-Difluoro-benzenesulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion



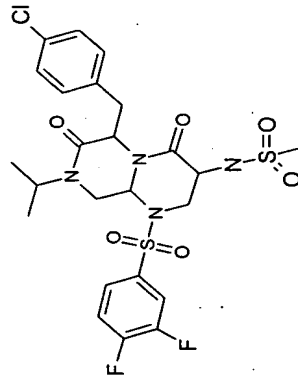
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 98b) ausgehend von 3-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(3,4-difluoro-benzenesulfonylamino)-propionylamino]-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 511.99 (berechnet), Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 512.12

5

#### Beispiel 114

N-[6-(4-Chloro-benzyl)-1-(3,4-difluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methanesulfonamid

10 Struktur:



15 a) 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(3,4-difluoro-benzenesulfonylamino)-propionsäure  
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96d) ausgehend von 3,4-Difluoro-benzenesulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 414.40 (berechnet), Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 415.10

20 f) N-[2-(4-Chloro-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl]-3-(3,4-difluoro-benzenesulfonylamino)-2-methanesulfonylamino-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96e) ausgehend von 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(3,4-difluoro-benzenesulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 753.27 (berechnet), Meßwert (M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O+H)<sup>+</sup>: 707.7

g) [6-(4-Chloro-benzyl)-1-(3,4-difluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbamic acid benzyl ester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 96f) ausgehend von N-[2-(4-Chloro-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl]-3-(3,4-difluoro-benzenesulfonylamino)-2-methanesulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 661.14 (berechnet), Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 661.31

h) 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(3,4-difluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

10 Die Synthese erfolgt analog Bsp. 96g) ausgehend von [6-(4-Chloro-benzyl)-1-(3,4-difluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbamic acid benzyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 527.00 (berechnet), Meßwert (M+H)<sup>+</sup>: 527.10

15 i) 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(3,4-difluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 97 ausgehend 3-Amino-6-(4-chloro-benzyl)-1-(3,4-difluoro-benzenesulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 605.09 (berechnet), Meßwert (M+H)<sup>+</sup>:

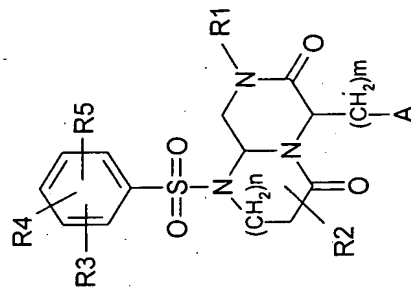
20 605.11

## Patentansprüche:

DEAV 2003/0010

## 1. Verbindungen der Formel I,

5



I

10 worin bedeuten

A 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirobicyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12

gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N(R15)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl tragen kann;

R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Heterocyclus;

n 0, 1;

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R1

(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-R8, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-R9, (SO<sub>2</sub>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-R8, (SO<sub>2</sub>)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-R9, (C=O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-R8, (C=O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-R9, (C=O)-NH-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-R8, (C=O)-NH-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-R9, COO-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-R8, COO-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-R9, Alkylen-R9, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-Heterocyclus;

5

10 R8, R9 unabhängig voneinander H, Aryl, Heterocyclus, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, wobei die Ringe oder Ringssysteme bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

15

R2 H, F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkenyl, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-Aryl, O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-N(R13)(R14), NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-R12, NR11-SO<sub>2</sub>-R12, N(CO)R11, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, Heterocyclus, NHCONR11, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)N<sup>+</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>;

20

25

R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-Aryl, O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>;

30

20

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

5 2. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß Anspruch 1.

3. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß Anspruch 1 und ein oder mehrere anorektische Wirkstoffe.

10

4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß Anspruch 1 und ein oder mehrere Statine.

15

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Adipositas.

20 6. Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.

7. Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Prophylaxe oder Behandlung des Metabolischen Syndroms.

25

8. Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von weiblichen und männlichen Sexualstörungen.

30 9. Verbindungen gemäß Anspruch 1 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Adipositas.

10. Verbindungen gemäß Anspruch 1 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der des Typ II Diabetes.

5

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

10

12. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Gewichtsreduktion bei Säugtieren.

15

13. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung der Adipositas.

20

14. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.

25 15. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung des Metabolischen Syndroms.

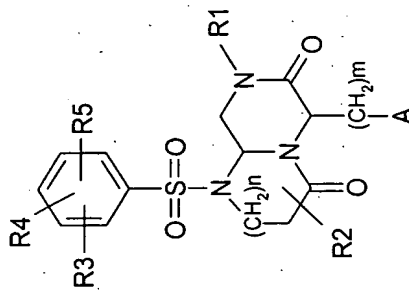
30 16. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von weiblichen und männlichen Sexualstörungen.

Substituierte Hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dionderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

5

Die Erfindung betrifft substituierte Hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dionderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

10 Es werden Verbindungen der Formel I,



15

I

worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Anorektika.